UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1954 - N° 99

ENDOCARDITES A ENTÉROCOQUE

ET DIFFICULTÉS DE LEUR TRAITEMENT

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 5 Juillet 1954

PAR

Mohamed-Chadli BEN JAAFAR

Né à Tunis (Tunisie), le 4 Octobre 1924

Examinateurs de la Thèse :

MM. BROUSTET, professeur..... *Président*

FONTAN, professeur.....

SARIC, professeur..... *Juges*

VERGER, agrégé.....

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1954

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1954 – N° 99

ENDOCARDITES A ENTÉROCOQUE

ET DIFFICULTÉS DE LEUR TRAITEMENT

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 5 Juillet 1954

PAR

Mohamed-Chadli BEN JAAFAR

Né à Tunis (Tunisie), le 4 Octobre 1924

Examinateurs de la Thèse :

MM. BROUSTET, professeur..... *Président*

FONTAN, professeur..... *Juges*

SARIC, professeur..... *Juges*

VERGER, agrégé..... *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

—

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J.TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE

	MM.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER / QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN / LENG-LÉVY / LAVIGNOLLE / MORETTI
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ / VILLAR / TINGAUD / DEPAULIS
Obstétrique	CHASTRUSSE / FAUGÈRE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER / PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Anatomie	CABANIE
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER

Le Secrétaire principal de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE, MON ONCLE HAMADI

ET MA TANTE CHRIFA

Je leur offre cet humble travail, témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon affection.
Que leur vie, faite d'abnégation et de sacrifices, me serve d'exemple.

A MON ONCLE HASSEN ET MA TANTE BEYA

Que je réunis dans la même expression d'affectueuse gratitude et d'attachement.

A MON FRÈRE BEL HASSEN

A MES SŒURS

A MES COUSINS ET COUSINES

En gage de ma profonde affection.

A TOUTE MA FAMILLE

AU DOCTEUR A. SAÏDANE

Avec ma sincère amitié.

A TOUS MES AMIS

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE DES MALADIES DES ENFANTS

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

COMMANDEUR DU NICHAN EL IFTIKHAR

C'est pour nous un grand honneur
de vous compter parmi nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SARIC

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Avec toute notre reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR P. VERGER

AGRÉGÉ DE PUÉRICULTURE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

Hommage respectueux.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BROUSTET

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, nous permettant ainsi de lui exprimer toute notre gratitude.

Nous vous témoignons toute notre respectueuse reconnaissance pour la bienveillance avec laquelle vous nous avez reçu et guidé dans votre service.

ENDOCARDITES A ENTÉROCOQUE
ET DIFFICULTÉS DE LEUR TRAITEMENT

INTRODUCTION

L'endocardite infectieuse constitue une septicémie de mauvais pronostic, d'évolution aiguë ou lente.

Les classiques parlent d'endocardites malignes aiguës causées par un streptocoque hémolytique ou par un autre germe du groupe des cocci qui se fixe sur un endocarde valvulaire préalablement sain, et d'endocardites malignes lentes causées par un streptocoque *viridans* qui se fixe sur une lésion valvulaire préexistante.

A l'heure actuelle, on parle surtout d'endocardites infectieuses ou bactériennes, avec formes cliniques plus ou moins aiguës, à germes divers : streptocoque hémolytique, streptocoque *viridans* non hémolytique et d'autres germes, dont l'entérocoque ou streptocoque *fecalis*.

Dans cette étude, nous nous proposons de considérer précisément les endocardites à entérocoque et la difficulté de leur traitement.

Voici le plan que nous nous proposons de suivre :

I. — Quelques observations d'endocardites à entérocoque.

II. — Développement du sujet.

A. — Etude générale des endocardites à entérocoques.
B. — L'entérocoque.
C. — Le traitement, ses difficultés et leurs causes.
D. — Résultats thérapeutiques éventuels.
E. — Conduite du traitement.
F. — Résumé et conclusions.

OBSERVATIONS

Deux des observations qui vont suivre sont inédites et seront analysées au point de vue des accidents de lyse microbienne auxquels elles ont donné lieu lors d'un traitement par la chloromycétine; toutes les autres sont publiées dans la littérature médicale depuis 1946; elles ne représentent pas la totalité des cas publiés, mais nous nous sommes permis de les transcrire, car elles nous ont paru se rapporter plus particulièrement que d'autres à la difficulté du traitement de cette affection, incidence principale de cette étude.

Ces observations concernent toutes des malades traités par les antibiotiques.

Observation I (Inédite)

(Professeurs Mauriac et Broustet.)

M. X..., âgé de soixante-sept ans, vu en 1952. Son histoire remonte à 1944.

Après un épisode d'anxiété et d'amaigrissement, en 1944, le malade fait un syndrome de fatigue générale, d'essoufflement et de dyspnée légère; on lui trouve un épanchement thoracique inflammatoire, à lymphocytes, qui est ponctionné par deux fois. Le diagnostic de pleurésie séro-fibrineuse bacillaire est porté, mais la guérison est survenue au bout de deux mois. Aucune cardiopathie n'est constatée à cette date.

Pour la première fois, en juin 1950, l'attention est attirée sur le cœur, à l'occasion de fatigue et d'essoufflement; on constate chez le malade des extra-systoles, son état s'améliore d'une façon passagère, par de petites doses de digitaline.

En septembre 1950, la dyspnée et l'essoufflement s'accentuent, le repos au lit et les tonicardiaques mettent le malade dans un état relativement satisfaisant, avec des hauts et des bas.

En 1952, on trouve chez le malade de la tachy-arythmie avec des signes d'insuffisance cardiaque : gros cœur, gros foie, crises de dyspnée nocturne. Un traitement digitalique est alors institué pendant un mois : la récupération n'est pas nette, lorsque, en octobre 1952, un état subfébrile apparaît avec des signes d'insuffisance cardiaque plus accentuée.

Novembre 1952. — Le malade est plus fatigué, dyspnéique au moindre mouvement. Il est fébrile, la fièvre oscille entre 37°8 et 38°9. Pas d'œdème, foie légèrement augmenté, absence de souffle et absence de rate, légère congestion des bases pulmonaires, oligurie, absence d'albuminurie, absence d'hématurie. L'électrocardiogramme montre une fibrillation auriculaire et une surcharge ventriculaire gauche.

Devant cette insuffisance cardiaque incipiens avec fibrillation, le malade est traité et amélioré par la cédilanide et les anticoagulants. Puis, en vue de la réduction de sa fibrillation, il est mis sous quinidine, à laquelle il se montre intolérant; il présente des troubles digestifs, la congestion pulmonaire, amendée auparavant, reprend brusquement avec dyspnée, oligurie, hépatomégalie. On reprend la digitaline et on interrompt la quinidine. La température n'a pas cessé. On remet le malade sous tonicardiaques et diurétiques; la recompensation est difficile, le malade restant fatigué, passe de très mauvaises nuits, ce qui autorise l'emploi de la morphine.

Décembre 1952. — On établit un équilibre relatif grâce au repos et aux tonicardiaques, mais la fibrillation persiste et la courbe de température dessine le même aspect.

Janvier 1953. — Tableau inchangé.

Fibrillation auriculaire et insuffisance cardiaque, qui ne se comporte pas comme une insuffisance banale puisque les tonicardiaques ne l'améliorent pas d'une façon satisfaisante, comme habituellement. Pour équilibrer le malade, il est nécessaire d'utiliser de longues cures de digitaline.

La fièvre continue à dessiner la même courbe hérissée de petits clochers, atteignant le 29 janvier un maximum de 39°2 avec aggravation de la stase périphérique. On se pose alors la question de savoir s'il n'y aurait pas, à l'origine de cette insuffisance cardiaque fébrile, un facteur infectieux surajouté, impression qui se précise fin février, début mars.

Il faut souligner le fait que tout le long de ces différentes étapes, le malade n'a *jamais présenté de splénomégalie.*

On fait pratiquer une hémoculture qui est restée négative.

Le laboratoire fournit les renseignements suivants :

1° Numération globulaire :

Leucocytes	15 p. 100
Polynucléose	81 —

2° Urines :

Albumine : 0,45 g par litre;
Sédiment : hématies, cylindres granuleux.

Un élément nouveau vient enrichir le tableau clinique : c'est l'apparition de *purpura.* Commençant par les membres inférieurs et progressant vers les membres supérieurs au niveau des coudes, du dos des mains, prenant l'aspect de plaques ecchymotiques au niveau de l'abdomen atteignant plus d'un centimètre de diamètre, avec des éléments plus petits, lenticulaires; ces éléments subissent pour la plupart une évolution régulièrement comparable : il se forme une pellicule épidermique qui se dessèche, tombe, laissant une pustule à fond noirâtre; elle cicatrise au bout de deux à quatre jours. C'est un purpura nécrotique.

Un examen bactériologique est alors pratiqué dans les meilleures conditions d'aseptie, pour ensemencement d'un nodule purpurique après destruction aseptique de la pellicule qui recouvre l'élément; cet ensemencement montre l'existence d'entérocoques (Piéchaud et Berge). Origine d'ailleurs soupçonnée, et le malade, avant le résultat de l'ensemencement, est mis sous médication anti-infectieuse à base de chloromycétine en suppositoires, à raison de 3 × 0,25 g par jour, probablement en partie rejetés avant absorption.

Dès le résultat de l'ensemencement positif, un traitement à raison de 3 g de chloromycétine par jour est institué.

L'état du malade restait mauvais, mais non d'apparence désespérée.

Le tableau d'insuffisance cardiaque relative continuait, non immédiatement menaçant; le malade urinait, la tension artérielle était bonne; pas de stase.

Dès le premier jour de l'institution de la chloromycétine *per os*, le malade fait un tableau de collapsus (dans l'après-midi) avec refroidissement, pouls rapide puis filant et imprenable, sueurs froides, anxiété, anurie, pas d'œdème, dyspnée de choc. Le traitement du collapsus est rapidement institué, mais le malade meurt dans la nuit.

La vérification était impossible à faire.

Observation II (Inédite)

(Recueillie dans le Service du Professeur Broustet.)

M^me^ M. I., trente-six ans, entre dans le service le *21 janvier 1952*.

Antécédents. — Pour la première fois, en 1942, la malade présente une dyspnée intense à l'effort; elle était alors enceinte. La dyspnée régresse après l'accouchement.

1943. — Après une émotion brutale, tachycardie intense avec dyspnée intense, crachats mousseux.

1947. — Crises de tachycardie. Sensation de barre rétrosternale. Sensations de « faux-pas du cœur ».

L'examen cardio-vasculaire du *22 janvier 1952* révèle des signes de rétrécissement mitral.

Dans la nuit du 27 au 28 janvier 1952, douleur intense dans le bras gauche (embolie ?).

Les jours suivants, apparition d'*ulcérations rouges* au niveau des téguments. *Taches brunâtres*, ni prurigineuses, ni douloureuses à la palpation, au niveau du médius gauche. Fièvre.

Mars 1952. — Malade toujours fébrile. On fait de la terramycine qu'elle ne tolère pas.

On passe à la streptomycine. La malade reste fébrile et l'hémoculture est négative.

Avril 1952. — Palpitations par crises, vertiges (dus à la streptomycine). La température baisse, l'état général est satisfaisant. Les vertiges ne régressent pas; la malade quitte le service le 6 avril 1952.

Le 3 mai 1953, la malade revient dans le Service. Son état général était assez satisfaisant, à condition de suivre son traitement (Cédilanide, Coramine...). Elle avait une certaine activité, mais se plaignait d'un essoufflement à l'effort, sans quinte de toux, avec des crises de palpitations et de tachycardie. Après son travail, la température monte à 38°, pour redescendre à 37° le matin.

Il y a quinze jours, relevant d'une grippe sévère, la malade présente une douleur lombaire atroce avec irradiation vésicale, sans hématurie ni température, disparaissant au bout de deux jours.

Quelques jours après, nouvelle lombalgie avec température à 39°, vomissements, urines couleur brun-chocolat.

A l'examen : température 40°4. Cœur : rythme irrégulier, rapide, roulement diastolique de pointe, éclat du premier bruit; poumons : submatité à la base droite, diminution du murmure vésiculaire; urines couleur verdâtre : hématies, albumine, pollakiurie; fosse lombaire droite douloureuse, défense pariétale; abolition des oscillations artérielles à la jambe et au bras gauche.

Un traitement par pénicilline et héparine est institué.

11 mai 1953. — Température à 39°; auscultation cardiaque inchangée; on augmente la pénicilline, on associe la streptomycine et la digitaline.

Le 16 mai 1953. — Fièvre, le bras gauche devient douloureux, la pénicilline reste inefficace. On pense qu'il s'agit d'une endocardite à entérocoques et, tout en continuant la streptomycine, on commence la tifomycine à dose croissante.

Le 21 mai. — La malade est abattue, pâle, prostrée, dyspnéique, en collapsus. Pouls à 120; tension artérielle à 12 - 10; température à 37°6.

S'agit-il d'un choc toxinique dû à la tifomycine qui était alors à 1 g par jour ?

On arrête la tifomycine et on institue un traitement contre le choc (strychnine, syncortyl, oxygène, ganglioplégiques : Dolosal, Phénergan).

Le 22 mai 1953. — Tout en continuant les ganglioplégiques, on reprend la tifomycine à dose croissante : 1,50 g puis 2 g; la température passe alors à 37°6.

Le 25 au matin, la malade fait une poussée d'asystolie avec œdème, oligurie.

Le 26 mai. — Un état de collapsus cardiovasculaire s'installe avec pouls filant imprenable, extrémités froides, langue sèche, soif vive; on fait du Solucamphre, du Pressyl toutes les deux heures, de la Cédilanide intraveineuse, l'état ne s'améliore pas et la malade repart chez elle pour mourir peu de temps après.

Malgré l'hémoculture négative, mais vu la richesse en accidents artériels et l'accident thérapeutique, nous plaçons cette observation à côté de la précédente. Nous en discuterons.

Observation III

(Froment, *Lyon Médical,* 16 avril 1950, n° 16, p. 82.)

Mme A... (Louise), trente et un ans, entre le 20 octobre 1949 à la Clinique du Professeur Froment. Pas d'antécédents rhumatismaux. Trois fausses couches en un an et demi, malade depuis le 9 août, avec frissons et sueurs nocturnes, arthralgies. Elle avait reçu des doses faibles et discontinues de pénicilline. A l'entrée, elle est fébrile, a un souffle diastolique de base et systolique de pointe. Tension artérielle à 9 - 4. Splénomégalie. Quelques hématies dans les urines. Plusieurs hémocultures sont positives à entérocoques.

Epreuve de résistance. — Le germe résiste à 1 u. de pénicilline, 470 γ de syreptomycine.

Le traitement entrepris le 27 octobre est le suivant : 5.000.000 de pénicilline par jour, de l'héparine intraveineuse : la température baisse, mais l'hémoculture avec pénicillinase reste positive.

Le traitement entrepris est poursuivi et l'état général reste précaire.

Au 26 novembre, la malade a reçu au total 160.000.000 d'unités Oxford de pénicilline. On arrête celle-ci : la fièvre monte à 40°.

Etant donné la résistance observée à la streptomycine, on décide d'entreprendre la chloromycétine suivant les notions alors classiques, sur la dose de charge de 4 g en une demi-heure; le 29 novembre au soir, quelques heures plus tard, la malade fait un état de collapsus. Malgré un traitement intensif : perfusion sanguine, oxygène, novocaïne, décès dans la journée.

La nécropsie a été pratiquée. Elle vérifie le diagnostic, montrant l'existence d'une endocardite aortique extrêmement marquée, une prolifération végétante très importante et un aspect déchiqueté d'une des deux valvules.

Observation IV

(Bertrand, Thèse, Bordeaux, 1952.)

L'insuffisance cardiaque dans la maladie d'Osler.

M^me^ G..., cinquante-huit ans. Cette personne est adressée au Professeur Broustet pour une insuffisance cardiaque qu'aucune lésion reconnue n'avait précédé. Fatiguée et amaigrie depuis plusieurs mois, M^me^ G... présente un essoufflement très marqué et des œdèmes des membres inférieurs, malgré l'observance d'un régime déchloruré.

A l'examen, sa pâleur est frappante, le cœur est le siège d'un gros souffle d'insuffisance mitrale, les poumons et le foie manifestent de la stase, la tension artérielle est pincée : 13 - 9. La malade est adressée en Maison de Santé, où des examens complémentaires assurent le diagnostic d'endocardite infectieuse subaïguë. La température oscille entre 37°2 et 38°.

Les urines contiennent des hématies et 0,10 g d'albumine. L'hémoculture met en évidence un entérocoque pénicillino-sensible. Un traitement est institué, comportant seulement de la pénicilline, en l'absence de tout tonicardiaque majeur : 1.000.000 d'unités par jour en injections trihoraires. En quatre jours, la température revient à 37° mais, de plus, les signes d'insuffisance cardiaque s'amendent. La respiration devient facile, les œdèmes fondent, les poumons se désencombrent, la pression différentielle s'élargit : 18 - 10. Les urines deviennent normales. Après vingt-cinq jours de traitement, la malade peut sortir dans le parc sans compromettre l'amélioration.

Cependant, indocile, elle refuse de continuer le traitement et elle rentre chez elle après une observation de quelques jours qui permet de constater la persistance de la stabilisation obtenue.

Elle a reçu en tout 25.000.000 d'unités de pénicilline. Depuis lors, la guérison s'est maintenue, tant dans le domaine infectieux que dans celui du cœur.

Revue un an plus tard, elle conserve certes un souffle mitral et un cœur un peu gros, mais elle ne ressent plus le moindre trouble fonctionnel, et sa tension artérielle est à 19 - 10.

Reprise actuelle d'une insuffisance cardiaque apyrétique.

Observation V

(Bertrand, Thèse, Bordeaux, 1952.)

L'insuffisance cardiaque dans la maladie d'Osler.

M. S... (Léon), cinquante et un ans. Adressé en Maison de Santé pour défaillance cardiaque, le malade se sait atteint depuis deux ans d'une maladie d'Hodgson syphilitique, ses réactions humorales sont positives.

A son arrivée, en mars 1950, M. S... est en état de décompensation manifeste, ayant débuté deux mois avant et ayant évolué malgré un traitement tonicardiaque antérieur. Il se plaint de crises paroxystiques de dyspnée d'allure sub-œdémateuse survenues après plusieurs mois de dyspnée d'effort, au cours desquels il a dû cesser de travailler; les bases pulmonaires sont encombrées, le foie est gros, déborde de trois

travers de doigt, les membres inférieurs sont alourdis d'œdèmes, les urines sont rares.

La lésion cardiaque est confirmée : double souffle aortique avec rythme régulier. De plus, l'existence d'oscillations thermiques autour de 38° fait évoquer le diagnostic de maladie d'Osler, que l'on cherche à confirmer par une hémoculture.

Avant le résultat de cet examen, et dans le doute persistant, le traitement comporte 300.000 unités de pénicilline retard par jour, auquel on adjoint de l'ouabaïne (XXX gouttes par jour). La courbe thermique s'abaisse un peu et vient osciller entre 37° et 37°5. L'insuffisance cardiaque n'est pas améliorée. On interrompt la pénicilline après une vingtaine de jours, l'ouabaïne continuée seule reste sans action. C'est alors qu'un entérocoque pénicillino-sensible pousse au laboratoire, aussi institue-t-on un traitement antibiotique bien plus important : 1.000.000 d'unités de pénicilline par jour en injections trihoraires, et ceci après avoir arrêté l'ouabaïne.

On voit alors rapidement tomber la température à 37°, et parallèlement les signes d'insuffisance cardiaque régressent : la dyspnée s'atténue, le foie rentre sous le rebord costal, l'auscultation pulmonaire devient normale, la courbe de diurèse monte remarquablement.

Ce n'est qu'après huit jours d'amélioration persistante qu'on fait prendre à nouveau XXX gouttes d'ouabaïne puis, plus tard, VII gouttes de digitaline. La guérison précédemment amorcée se poursuit, et le malade quitte la clinique deux mois après, apyrétique et compensé.

La mort survient deux mois après, sans cause déterminée.

Observation VI

(Bertrand, Thèse, Bordeaux, 1952.)

L'insuffisance cardiaque dans la maladie d'Osler.

Mme F... (Monique), dix-sept ans. En avril 1948 présente, à l'âge de quinze ans, une crise de rhumatisme articulaire aigu qui laisse à sa suite une lésion cardiaque si bien compensée qu'elle permet un an plus tard une grossesse sans incident; un mois après la délivrance, et à la suite d'une angine, se

déclenche une nouvelle crise de rhumatisme articulaire aigu bientôt compliquée d'insuffisance cardiaque progressive.

Au début de 1950, cette jeune femme est en pleine asystolie fébrile, et la gravité de son état entraîne, en mars, son transfert en Maison de Santé.

A ce moment, le tableau clinique est celui d'un rhumatisme cardiaque évolutif : très pâle (malgré 4.100.000 globules rouges), souvent couverte de sueurs, hyperthermique autour de 38°, avec clochers à 38°5 et 39°, cette malade offre à l'auscultation un cœur à rythme rapide (110-120), fréquemment coupé d'extrasystoles; pendant quelques jours, en entendra même une fibrillation vérifiée par l'électrocardiogramme. En outre, l'atteinte mitro-aortique est certaine : gros souffle systolique de pointe, diastolique aortique important, la possibilité d'un certain degré de rétrécissement mitral n'étant d'ailleurs pas exclue.

A la radiographie, le cœur est très gros, et on se demande même s'il n'y a pas un peu de liquide dans son péricarde. Enfin, les signes de stase sont formels : gros foie douloureux, présence d'ascite et d'œdème, urines rares avec albumine (0,10 à 0,20 g), mais sans cylindres ni hématies. Bien qu'il soit difficile d'admettre une greffe infectieuse chez cette malade, une hémoculture est pratiquée.

D'emblée un traitement antirhumatismal et tonicardiaque important est mis en œuvre : du salicylate de soude *per os* et en injection, l'antipyrine sont sans action sur l'état infectieux; la digitaline et la cédilanide ne peuvent rien contre l'asystolie, et il se constitue même un épanchement pleural dont la formule liquidienne renforce l'hypothèse rhumatismale.

A la demande de la famille affolée, on fait alors, un peu désespérément, des injections de pénicilline (2.000.000 d'unités par jour pendant trois jours) : la température s'abaisse mais remonte le quatrième jour. C'est à ce moment qu'un streptoentérocoque est identifié au dix-huitième jour de l'hémoculture. Très peu sensible à la pénicilline, il l'est surtout à la streptomycine. Aussi, abandonnant toute thérapeutique (aussi bien antirhumatismale que pénicillinique), on injecte 40 g. de streptomycine, à raison de 2 g par jour.

L'état général se transforme de jour en jour et, surtout, les

signes d'insuffisance cardiaque s'amendent, la dyspnée se calme, les épanchements ascitique et pleural régressent, la diurèse s'améliore, le rythme se normalise; une cure de cédilanide entreprise *per os* vers la fin du traitement antibiotique a raison des dernières manifestations asystoliques.

A cause sans doute d'une crise hépatique concomitante, la température ne devient normale qu'en fin de traitement, après avoir décrit quelques oscillations et un clocher à 38°. La malade sort guérie après cinquante-cinq jours d'hospitalisation.

Depuis lors, l'état de cette jeune femme tout à fait apyrétique est resté satisfaisant. Si elle conserve une insuffisance aortique avec, en outre, un souffle systolique de pointe assez net, l'état fonctionnel de son cœur lui permet de mener une vie d'intérieur à peu près normale; elle vient d'accoucher d'une grossesse qui a évolué chez cette ancienne malade sans incident pathologique.

Actuellement, elle se maintient en bonne santé.

Observation VII

(Bertrand, Thèse, Bordeaux, 1952.)

L'insuffisance cardiaque dans la maladie d'Osler.

M. R..., malade du Docteur Hirsch, atteint depuis longtemps d'un rétrécissement mitral, présente, au mois d'avril 1951, une fièvre ondulante à allure tout à fait irrégulière. Le diagnostic de rhumatisme cardiaque évolutif est soupçonné par le Docteur Bergaud; cependant, le malade, quoiqu'en fibrillation auriculaire, n'a pas d'insuffisance cardiaque manifeste.

Le Professeur Broustet voit le malade au début juillet 1951. A ce moment, la persistance de la température, un certain degré d'anémie, une rate palpable, la présence d'albumine, de cylindres et d'hématies dans les urines nous amène à penser qu'il pourrait bien s'agir d'une endocardite bactérienne.

En conséquence, on demande une hémoculture. Elle pousse au bout de dix-huit jours, révélant une entérocoque sensible à la pénicilline et surtout à l'auréomycine.

Pénicilline : 0,8 u.; streptomycine : + de 10 γ; auréomycine : 1 γ; chloromycétine : 4 γ.

Avant même le résultat de l'hémoculture, le malade est placé sous un traitement pénicillinique, et ce traitement, au bout de vingt jours, à la dose de 1.500.000 u. par jour, a amené une régression complète de la température; néanmoins, étant donné les résultats de l'hémoculture, on complète par une thérapeutique à l'auréomycine. Bien entendu, la fibrillation auriculaire persiste, mais le malade ne présente pas — pas plus d'ailleurs que lorsqu'on l'a examiné — de signes évidents d'insuffisance cardiaque.

Le malade meurt rapidement, un an plus tard, par oblitération aiguë de la fourche aortique.

Observation VIII

(Bertrand, Thèse, Bordeaux, 1952.)

L'insuffisance cardiaque dans la maladie d'Osler.

M^me^ T..., trente ans. Antécédents rhumatismaux à l'âge de neuf ans. En 1945, elle est vue par le Professeur Broustet pour poussée rhumatismale; en 1946, nouvelle poussée avec arthralgies discrètes et apparition de nodosités multiples au niveau des doigts, olécrânes, genoux, cuir chevelu, front. Son endocarde est donc touché.

Les bruits du cœur sont réguliers, un souffle systolique et présystolique à l'apex, éclat du premier bruit, un bruit de galop. Tension artérielle à 15 - 8.

Traitement salicylé intensif et prolongé trois à quatre mois. Depuis, elle maigrit beaucoup et manque complètement d'appétit.

Un film radiographique a montré une hypertrophie globale du cœur et une sclérose pulmonaire avec opacité de la base droite; l'auscultation pulmonaire est négative.

En 1950. — Maladie mitrale et hypertrophie cardiaque sans décompensation, sans récidive rhumatismale apparente, palpitations. Vitesse de sédimentation : 13 - 23; la température est à 37°7.

Le 31 juillet 1950. — Même auscultation.

Le 9 mai 1951. — La malade est enceinte de trois mois et demi, elle présente les même signes mitro-aortiques, elle est traitée au gentisate et à la digitaline.

En 1952. — Elle est de nouveau enceinte. Rien de spécial à signaler du côté du cœur. Le 12 décembre, elle accouche, un mois avant la date prévue, d'une petite fille qui paraissait à terme. L'accouchement fut très facile et ultra-rapide, sans ennui, son séjour en clinique fut sans histoire.

En janvier, dans sa famille, la malade présente une toux persistante avec température à 39°, sans signes stéthacoustiques importants. Au début, quelques piqûres de bronchochilline firent baisser la température et calmèrent la toux. Mais il s'installa une tachy-arythmie importante sans signe de défaillance cardiaque. On refait de la bronchocilline. Au bout de quelques jours, il se fait une reprise de la toux et de la fièvre à 40°. On assiste à l'installation d'une broncho-alvéolite diffuse avec submatité de la base droite. Une radiographie faite le 20 janvier confirme les signes cliniques. Pas de bacille tuberculeux dans les crachats. Cet état nécessite vingt piqûres de bronchocilline.

La tachy-arythmie persiste, inappétence et mauvais état général; jamais d'œdème ni de gros foie; la température et les signes pulmonaires disparaissent; le cœur est irrégulier.

Le 30 avril. — La malade entre à la clinique « Bagatelle ». Elle présente de la tachy-arythmie paroxystique avec insuffisance cardiaque brusque, œdème pulmonaire des bases; la digitaline *per os* reste sans effet; la cédilanide intraveineuse donne un résultat remarquable, ralentit le rythme et très vite fait régresser l'insuffisance cardiaque.

La malade est fébrile (37°2 - 38°5).

On fait une hémoculture aérobie et anaérobie : après quarante-huit heures, elle révèle la présence d'un germe Gram + polymorphe type entérocoque.

Sensibilité aux antibiotiques. — Chloromycétine : 0,5 γ; pénicilline : 2 u.; terramycine : 1 γ; streptomycine et auréomycine : 10 γ.

La malade est, bien entendu, mise à la tifomycine : 1 g, 1,5 g, 2 g, 3 g. Il se fait parallèlement une réduction de la température et de l'insuffisance cardiaque.

Le 17 mai 1953. — La malade repart chez elle, apyrétique recompensée; elle reste en fibrillation lente; elle est reconnue bien portante jusqu'en juillet 1953, l'électrocardiogramme montrant chez elle une fibrillation, et le cardiogramme une diminution de la cardiomégalie.

Elle reste actuellement en bon état.

Observation IX

(Morin et Graveleau, *Bulletin Médical*, 15 février 1953, n° 4, p. 92.)

Une femme de trente-six ans, à la suite d'un avortement, fait une thrombose fémorale, un empyème dû à un staphylocoque, et reçoit de la pénicilline.

Ensuite, elle fait une embolie cérébrale avec un syndrome fébrile. L'hémoculture donne : présence de microcoques sensibles à la streptomycine, résistants à la pénicilline. La streptomycine, à raison de 2 g par jour, n'y fait rien.

Dans une troisième phase, sans antécédents cardiaques, apparaissent des signes mitraux, une hémiplégie gauche, de la fièvre.

L'hémoculture donne un streptocoque *fecalis*.

Un traitement à l'auréomycine (2 g par jour) *négative l'hémoculture*. Une semaine plus tard, la fièvre remonte et l'hémoculture redevient positive. On associe auréomycine et pénicilline pendant cinq jours, pour lui substituer de la streptomycine (4 g par jour).

L'hémoculture devient négative une semaine après. Mais un tableau de défaillance cardiaque se dessine. La mort survient dix-sept jours après l'arrêt du traitement, avec une *hémoculture négative*.

Observation X

(Morin et Graveleau, *Bulletin Médical*, 15 février 1953, n° 4, p. 92.)

Un homme de cinquante-sept ans fait une endocardite subaiguë à hémoculture positive à streptocoque *fecalis*.

Le schéma thérapeutique a été le suivant :

Pénicilline : 1.800.000 u. par jour pendant un mois; streptomycine : 2 g par jour pendant deux semaines, puis 3 g par jour pendant une semaine; auréomycine : 0,50 g pendant un jour, 2 g par jour pendant une semaine, 4 g par jour pendant treize jours et 8 g. par jour pendant un mois.

L'augmentation a été décidée à chaque élévation de la température.

Le malade avait des antécédents de syphilis aortique.

La sensibilité aux antibiotiques était de :

Pénicilline : 3 u.; streptomycine : 30 γ; chloromycétine : 6 γ; auréomycine : 0,1 γ.

L'hémoculture, huit semaines après ce traitement, reste positive; on institue 20.000.000 d'unités de pénicilline par jour additionnée de coronamide et de 2 g d'auréomycine. La température oscille entre 37° et 38°9; au douzième jour de ce traitement, on substitue 4 g de streptomycine à l'auréomycine.

En cinq jours, la température redevient normale, l'hémoculture négative.

Six mois après l'arrêt du traitement, le patient était encore vivant, avec séquelles vestibulaires et défaillance cardiaque, mais l'infection était guérie.

Observation XI

(Morin et Graveleau, *Bulletin Médical*, 15 février 1953, n° 4, p. 92.)

Un homme âgé de soixante-trois ans, à l'hospitalisation, cinq ans auparavant, fait une endocardite subaiguë à *streptocoque viridans*, guérie à la pénicilline : 500.000 unités par jour.

Ensuite, après *prostatectomie*, fièvre et réveil de l'endocardite. L'hémoculture révèle du *streptocoque fecalis*. Le malade reçoit pénicilline et streptomycine pendant trois semaines : l'hémoculture reste positive.

Après quoi vient l'hospitalisation :

L'examen du malade donne un souffle systolique de pointe rude; des signes d'endocardite; pas de signe d'asystolie. L'hémoculture révèle du streptocoque *fecalis*,

Sensibilité aux antibiotiques. — Pénicilline : 4 u. O.; streptomycine : 125 γ; auréomycine : 0,15 γ; chloromycétine : 2,5 γ.

Au cinquième jour, infarctus sévère du myocarde. Trois jours après, on administre 20.000.000 d'unités de pénicilline et 4 g de streptomycine. La température revient à la normale; l'hémoculture devient *négative*. Cinq jours après survient la mort en défaillance cardiaque.

La nécropsie a été pratiquée, elle montre de grosses végétations sur les valvules mitrales.

Observation XII

(Tapie et Laporte, *Toulouse Médical*, 1951, p. 333.)

Un sujet de cinquante-quatre ans présentant une insuffisance mitrale rhumatismale fait un épisode fébrile; du liquide d'une pleurésie, on isole un entérocoque et on le teste, puis on institue le traitement suivant : 70.000.000 d'unités de pénicilline par voie générale et 1.000.000 d'unités par voie intrapleurale. Il se fait une guérison apparente sans défaillance cardiaque.

Dans un deuxième épisode fébrile, vingt jours de pénicilline à raison de 1.600.000 unités par jour en viennent à bout.

Quatre mois après, en pleine apyrexie, une insuffisance cardiaque progressive s'installe, difficilement réductible et de pronostic réservé.

Observation XIII

(Giraud et Latour, *Montpellier Médical*, 1951, pp. 608-610.)

Un homme de vingt-sept ans, ayant présenté une valvulite rhumatismale à quinze ans, fait une surcharge ventriculaire gauche bien compensée.

En avril 1950. — Fièvre, troubles digestifs.

Septembre. — Nodules érythémato-douloureux des doigts, apyrexie.

Hospitalisé de novembre 1950 à mars 1951 : asthénie, fièvre,

hématies dans les urines; vitesse de sédimentation : 60 mm; température : 38° le soir.

Vingt hémocultures sont négatives pendant quatre mois.

Un traitement à la pénicilline et au salicylate ne donne qu'une petite amélioration.

Puis survient une rechute sévère avec température oscillante (39° le soir). Etat général altéré, une rate; une vitesse de sédimentation à 118 mm. L'hémoculture isole un entérocoque.

Trois jours de pénicilline à 6.000.000 d'unités par jour ne font rien. On met le malade à l'auréomycine, à raison de 4 g par jour; en vingt jours, la vitesse de sédimentation tombe à 5 mm, mais au dixième jour du traitement il se produit des incidents artériolaires (nodules érythémateux douloureux au niveau des doigts) ; ensuite, guérison après cinquante jours de traitement.

Observation XIV

(Morin et Lafon,

Soc. Méd. des Hôp. de Paris, séance du 23 janvier 1953, p. 92.)

M^me^ B..., trente-deux ans, sans antécédents rhumatismaux. Après un avortement, en mai 1951, apparition d'un état fébrile avec altération de l'état général, traité seulement à partir du début d'août, successivement avec 1 g de streptomycine par jour pendant quinze jours, 1.000.000 d'unités de bipénicilline par jour pendant dix jours, puis 6 g de tifomycine en quatre jours.

Puis hospitalisation au Centre régional de Nantes, du 7 septembre au 6 octobre 1951, où la malade est traitée par 3 g de terramycine par jour et des injections intramusculaires de pénicilline à raison de 2.000.000 d'unités du 8 au 19 septembre, et 4.000.000 d'unités par jour du 20 au 29 septembre.

Après ce traitement, constitution, pour la première fois, d'un souffle diastolique de la base, et mise en évidence d'une hématurie microscopique.

A la suite de ces éléments nouveaux, reprise des antibiotiques à domicile : 6.000.000 d'unités de pénicilline par jour

du 10 au 23 octobre, puis 4.000.000 associés à la tifomycine (3 g par jour pendant quinze jours).

Chacune de ces séries d'antibiotiques a été suivie d'un retour rapide à la normale de la température, mais chaque fois on a assisté à une rechute après l'arrêt du traitement.

Le 5 décembre, nouvel essai thérapeutique : 3 g d'auréomycine par jour associés à 1.000.000 d'unités de pénicilline; au quatrième jour, ictus hémiplégique droit. La malade est alors transférée à Paris, le 12 décembre, et hospitalisée au Centre médico-chirurgical Foch, à Suresne.

12 décembre. — Température à 39°6, double souffle à la base, splénomégalie, pas de signes cutanés, hémiplégie flasque incomplète du côté droit, aplasie, hématies dans les urines. Hémoculture positive à entérocoques.

Sensibilité aux antibiotiques. — Auréomycine : 1,5 γ; terramycine : 1,5 γ; chloramphénicol : 24 γ; pénicilline : plus de 10 u.; streptomycine : 100 γ.

Jusqu'au 30 avril, on varie les traitements, associant les divers antibiotiques, sans amélioration ni négativation des hémocultures.

Les études du Docteur Chabbert sur le germe isolé, quant à la sensibilité aux antibiotiques, à l'Institut Pasteur, montrèrent que l'association de la streptomycine à la pénicilline a augmenté le pouvoir bactéricide de celle-ci de dix fois, qu'il n'y avait pas de synergie entre streptomycine et terramycine, ni terramycine et chloromycétine, et qu'il y avait antagonisme entre pénicilline et chloromycétine.

Le 21 mai. — Pénicilline intraveineuse en perfusion et streptomycine intramusculaire sont instituées : la température baisse, l'hémoculture se négative. La malade guérit avec séquelles nerveuses et insuffisance aortique.

Observation XV

(Morin et Lafon,

Soc. Méd. des Hôp. de Paris, séance du 23 janvier 1953, p. 92.)

M. C..., cinquante et un ans, agent de la S. N. C. F., présente depuis vingt-cinq ans une insuffisance aortique rhumatismale,

En 1951, le malade présente un état fébrile irrégulier avec clochers à 39°5; hospitalisé à l'Hôpital Cochin. L'hémoculture est positive à un streptocoque sensible à l'auréomycine et à la terramycine; apyrexie au traitement et reprise à l'arrêt.

Le 11 juillet, hospitalisation au Centre Maréchal Foch : fièvre à 38°.

Examen : souffle diastolique de base, splénomégalie, nodule digital.

Le 14 juillet. — Hémoculture positive à entérocoque.

L'étude de la sensibilité du germe aux antibiotiques montre que l'association la plus favorable est constituée par la pénicilline et la streptomycine, à condition d'obtenir des concentrations sanguines de 5 à 10 unités de pénicilline et de 5 à 10 γ de streptomycine, les autres associations étant dénuées d'effet bactéricide.

Du 21 juillet au 2 septembre, le malade a reçu 20.000.000 d'unités de pénicilline par jour puis, pendant quarante-quatre jours, 30.000.000 d'unités par jour, en même temps que de la streptomycine, et la guérison finit par être obtenue.

Observation XVI

(Siguier, *Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* 1953, **52,** n° 1-2, p. 69.)

Un homme âgé de quarante-trois ans, ancien rhumatisant, porteur d'une insuffisance mitrale, développe une maladie d'Osler dont le pronostic semble particulièrement désespéré. Le diagnostic a été porté avec un retard considérable.

Le germe est un *entérocoque* qui résiste à une série de traitements prolongés des semaines et comportant, en intraveineuses, 10.000.000 puis 40.000.000 d'unités de pénicilline par jour (dix heures sur vingt-quatre), et 3 g d'auréomycine et de terramycine associés à 2 g de streptomycine. La fièvre resta sous forme de courbe ondulante.

Hospitalisé, il est une fois de plus porteur d'entérocoques dans le sang, résistants à la pénicilline, sensibles à l'auréomycine, la chloromycétine et, d'une façon limite, à la streptomycine.

Un traitement par l'auréomycine et la chloromycétine *per os*, à la dose de 3 g par jour associés à 2 g de streptomycine injectable, sans pénicilline jugée bien entendu inutile, est institué, et là l'étude des résultats obtenus se partage en deux périodes :

1° Les résultats cliniques apparents sont remarquables : apyrexie pendant six semaines de traitement, mais le surlendemain de l'arrêt du traitement, l'hémoculture isole à nouveau un entérocoque.

Alors, l'étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques est pratiquée : c'est l'association pénicilline-streptomycine qui aura une action bactéricide.

2° On institue alors 2 g de streptomycine et 25.000.000 d'unites de pénicilline par jour en perfusion intraveineuse continue vingt-quatre heures sur vingt-quatre, grâce à un tube de polythène laissé en place dans une veine dénudée. Pendant dix-huit jours sera associé à ce traitement de l'hyaluronidase.

Le traitement dure trente jours et porte à 1.103.000.000 d'unités la dose de pénicilline injectée au total et depuis onze mois. Le malade est guéri.

Observation XVII

(L. Lœwe, S. Caudel et B. Eiber,
Ann. Int. Méd., mars 1951, **34**, n° 3, pp. 717-736.)

M. S..., cinquante-six ans, n'ayant pas d'antécédents cardiaques, présente une prostatite avec syndrome urologique fébrile à l'occasion duquel il subit un traitement à base de pénicilline.

L'état fébrile persistant, le malade est alors admis dans le Service.

A l'examen, il présente un double souffle à siège aortique, une température irrégulière entre 37°5 et 38°5; une tension artérielle à 11 - 6; une anémie : 3.200.000; leucocytose : 13.000 avec 85 p. 100 de polynucléaires; une vitesse de sédimentation à 110 mm.

L'hémoculture révèle la présence d'un entérocoque. Le germe n'ayant pas été testé au point de vue de sa sensibilité aux antibiotiques, un traitement à base de pénicilline est

institué, soit au total 167.000.000 d'unités en vingt-trois jours.

L'évolution clinique a été la suivante : la température s'est maintenue entre 37°7 - 38° ; le malade, à la deuxième semaine du traitement, fait un collapsus cardio-vasculaire suivi, quelques jours après, de deux accidents d'ordre emboligène presque concomitants : embolie cérébrale avec convulsion et hémiplégie gauche; infarctus pulmonaire, puis mort.

Observation XVIII

(L. Lœwe, S. Caudel et B. Eiber,
Ann. Int. Méd., mars 1951, **34**, n° 3, pp. 717-736.)

Malade de trente ans.

Antécédents : rhumatisme articulaire aigu, insuffisance aortique; réformé lors du service militaire.

Il entre dans le Service avec un état général mauvais, il est fébrile. L'hémoculture révèle la présence d'entérocoques, et le diagnostic d'endocardite subaiguë à entérocoque est alors porté. Peu de jours après, il fait un abcès anal avec fistule rectale, l'abcès est traité par drainage, et une quantité de 17.000.000 d'unités de pénicilline est administrée au malade : la fièvre tombe, le malade quitte le Service pour y revenir quelques jours plus tard avec : température à 38°5, des pétéchies au niveau de l'épaule gauche, des râles aux bases pulmonaires, une rate palpable, pas d'hépatomégalie, pas d'œdème.

L'hémoculture montre la présence d'entérocoques.

La sensibilité *in vitro* est testée. — Pénicilline : 25 u. O. par cm^3; streptomycine : 250 γ par cm^3.

Un traitement est alors institué à base de pénicilline (20.000.000 d'unités par jour, soit 280.000.000 d'unités en quatorze jours) et streptomycine (1,5 g par jour, soit 21 g en quatorze jours).

Au neuvième jour, l'hémoculture est devenue négative, mais la fièvre est persistante.

Au onzième jour, une phlébite apparaît au membre inférieur gauche, avec ulcérations sur le dos du pied.

Au quinzième jour, un tableau pulmonaire s'installe avec dyspnée, cyanose, syncope. Le malade reçoit de la digitaline. La mort survient lors de cet incident pulmonaire.

La nécropsie montre un cœur pesant 480 g, une aorte large, des coronaires manifestement sclérosées. Les valvules aortiques — truffées de végétations fermes homogènes —, la valve antérieure perforée, les végétations s'étendent sur l'endocarde aortique.

Observation XIX

(L. Lœwe, S. Caudel et B. Eiber,
Ann. Inst. Méd., mars 1951, **34**, n° 3, pp. 717-736.)

Jeune femme ayant des antécédents rhumatismaux aortiques; elle fait une phase d'endocardite vraisemblable, avec fièvre, mais non traitée.

Tableau clinique. — Première phase :

Double souffle de base; fièvre peu élevée, irrégulière; rate palpable; vitesse de sédimentation : 40 mm; polynucléose : 78 p. 100.

Première hémoculture : streptocoque hémolytique.

Test de sensibilité. — Pénicilline : 25 u. par cm^3; streptomycine : 125 γ par cm^3.

Traitement. — Pénicilline (5.000.000 d'unités par jour pendant une semaine et 20.000.000 d'unités par jour pendant cinquante et un jours), héparine : la température chute.

Sort de l'Hôpital au quatre-vingt-quatorzième jour.

Deuxième phase :

Six jours après, la malade revient, fébrile.

Hémoculture : présence d'*entérocoques*.

Depuis, la malade reçoit 30.000.000 d'unités de pénicilline par jour et de l'héparine, puis 2 g de streptomycine et 6 g de sulfadiazine par jour.

Au quatre-vingt-quatorzième jour du traitement, la température reste irégulière, à 38°.

L'hémoculture négativée redevient positive une semaine après.

Jusqu'au deux cent cinquante huitième jour de la deuxième admission, malgré une thérapeutique massive et variée (pénicilline, sulfamides, bactériophage), la fièvre persiste, l'hémoculture reste positive; la malade quitte le Service dans un état septicémique.

Traitement reçu. — Pénicilline : 1.145.000.000 d'unités, puis 2.654.000.000 d'unités; streptomycine : 42 g; bactériophage : 3.190 mg.

Observation XX

(L. Lœwe, S. Caudel et B. Eiber,
Ann. Inst. Méd., mars 1951, **34**, n° 3, pp. 717-736.)

Homme de cinquante-cinq ans, aortico-mitral. Dix ans après, il fait un syndrome fébrile pauci-symptomatique.

L'hémoculture révèle chez lui un entérocoque.

62.000.000 d'unités de pénicilline en une semaine ne modifient en rien la courbe thermique irrégulière.

A l'hospitalisation, l'examen révèle un souffle diastolique de pointe, un premier bruit claqué, une rate palpable, une hépatomégalie, une fièvre irrégulière.

L'hémoculture révèle un *entérocoque,* dont le ***test de sensibilité*** aux antibiotiques est le suivant :

Pénicilline : 25 u. O.;

Streptomycine : 250 γ.

Traitement. — Pendant une semaine, 44.000.000 d'unités de pénicilline, de l'héparine; pendant onze jours, 20.000.000 d'unités par jour.

La rate n'est plus palpable, mais il apparaît une éruption ***maculo-papuleuse*** avec urticaire. La fièvre prend un type ondulant.

On passe à 30.000.000 d'unités de pénicilline par jour et 2 g de steptomycine : la fièvre persiste, l'éruption aussi. Il y a apparition de signes inflammatoires articulaires. On donne du salicylate pendant cinq jours, cela n'y change rien. On continue la pénicilline (doses massives) associée à 1 g de sulfadiazine toutes les quatre heures. La température régresse.

L'hémoculture devient négative au bout de quatre semaines.

L'éruption s'estompe peu à peu.

La fièvre, après une longue fluctuation, chute définitivement, avec guérison en cent soixante-trois jours, contrôlée depuis deux ans.

Observation XXI

(L. Lœwe, S. Caudel et B. Eiber,
Ann. Int. Méd., mars 1951, **34**, n° 3, pp. 717-736.)

Homme de quarante-neuf ans, sans antécédents cardiaques décelables. Il fait une infection urinaire, avec rétrécissement urétral et présence de colibacille dans l'écoulement.

Manifestations psychopathiques.

B.-W. négatif, Kahn négatif, Cline + +.

A l'entrée dans le service, tableau de pyélonéphrite, sténose mitrale, avec état de défaillance cardiaque, fièvre, anurie.

On donne de la digitaline et on fait une ex-sanguino transfusion.

L'*hémoculture* pratiquée montre la présence d'un entérocoque sensible à la streptomycine.

Traitement. — Streptomycine, 2 g par jour pendant dix-sept jours, puis 1 g par jour pendant six jours.

Il y a persistance de la fièvre et des manifestations asystoliques. Apparition d'une dermite exfoliatrice.

L'urée sanguine était à 1,40 g. On arrête la streptomycine.

La procaïne intraveineuse donne une diminution de l'azotémie à 0,30 g.

On institue la pénicilline à raison de 10.000.000 d'unités par jour, pendant vingt jours (ceci à partir du quarante-troisième jour) : l'éruption cutanée s'arrête. La fièvre tombe, l'hémoculture est négative après le vingt-cinquième jour de l'arrêt du traitement.

Le malade fait alors un infarctus pulmonaire que l'on traite à l'héparine.

Il guérit et quitte l'hôpital au cent troisième jour.

Un an après, il était vivant et bien portant.

Observation XXII

(British Medical Journal, mars 1951, n° 1, pp. 653-656.)

M^me^ B..., *en mai 1951,* présente un état fébrile *post abortum* et reçoit en association pénicilline, streptomycine, tifomycine.

L'examen révèle un souffle diastolique de base, une hématurie microscopique.

En décembre, température 39°6, double souffle, splénomégalie. Hématies dans le culot urinaire. Hyperleucocytose.

L'hémoculture révèle de l'entérocoque.

Plusieurs phases de traitement aux antibiotiques, différemment combinées, sont instituées, basées sur les tests de sensibilité aux antibiotiques (méthode des disques). En treize mois, la malade a reçu : 2.060.000.000 d'unités Oxford de pénicilline, 140 g de streptomycine, 395 g de terramycine, 195 g de tifomycine, 21 g d'auréomycine.

Observations XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII

(Observations publiées par Siguier
dans le *Bull. Méd. des Hôp. de Paris,* 1953, **52,** n° 1-2, p. 69.)

Nous les résumerons ainsi :

Un groupe de trois, soit les observations XXIII, XXIV, XXV, où l'entérocoque s'avéra *in vitro* résistant à tous les antibiotiques et où la mort survint quatre mois, huit mois, onze mois après le début de la maladie.

Trois autres, soit les observations XXVI, XXVII, XXVIII, où l'entérocoque résistait à la pénicilline, mais où il paraissait, *in vitro,* largement sensible à l'auréomycine. Leur évolution a été stéréotypée.

Dès le diagnostic posé, l'hémoculture positive, la pénicillinorésistance confirmée, la sensibilité à l'auréomycine précisée *in vitro,* les malades furent soumis à un traitement par l'auréomycine à la dose de 3 g par jour *per os,* pour l'un d'eux, de 2,5 g *per os* et trois injections intraveineuses pour les deux autres. Chacun d'eux, dans un délai de cinq à vingt-deux

jours après la fin du traitement, alors qu'il était considéré comme guéri, vit se produire une rechute, et les trois moururent d'un état infectieux rebelle.

Observation XXIX

(V. de Lavergne, G. Arnould et G. Cuny, *Revue Médicale de Nancy*, janvier 1954, p. 21.)

M. N... (Ch.), trente ans, typographe, est adressé au Service des maladies infectieuses, le 13 mars 1951, pour rechute d'endocardite à entérocoque, après un traitement de quelques mois par l'auréomycine.

Antécédents. — Plusieurs crises de rhumatisme articulaire aigu, aux âges de neuf, onze, quatorze, quinze et vingt ans. Dès la première crise, d'une durée de trois mois, on aurait noté l'apparition d'une cardiopathie caractérisée par un souffle systolique.

D'autre part, le sujet a reçu des soins pour coliques néphrétiques et pour un polype vésical, en 1948.

Le début de la maladie actuelle s'est manifesté dès juin 1950, par de l'asthénie, de la fièvre à 38°, de la constipation et une splénomégalie. Une hémoculture pratiquée en août, devant la persistance des troubles, malgré le traitement, décèle un entérocoque.

Le repos au lit observé, la prescription de pénicilline, streptomycine n'empêche pas l'état général de s'altérer.

La température devient irrégulière, le malade ressent des douleurs rétrosternales avec irradiation vers l'épaule et le poignet gauches; il est très dyspnéique. C'est en novembre 1950 qu'il entre au Service de cardiologie du Dr Mathieu, où le bilan cardiovasculaire et infectieux est effectué.

Il est trouvé porteur d'une polyvalvulite rhumatismale avec frémissement systolique de la base, choc dur et vibrant de la pointe, souffle systolique râpeux au deuxième espace intercostal droit, irradiant vers la clavicule droite, souffle diastolique râpeux, de même siège; souffle systolique intense de pointe propagé vers l'aisselle.

La radioscopie montre un énorme ventricule gauche.

L'état général est mauvais, pâleur, température à 38° - 39°, splénomégalie, hippocratisme digital. L'hémogramme donne : anémie, 3.900.000; la vitesse de sédimentation : 5 - 86. Présence d'hématies et de traces d'albumine dans les urines. L'hémoculture révèle un entérocoque.

Peu après l'entrée du malade dans le Service, se produit, au niveau de l'éminence hypothénar droite, une douleur avec rougeur, gonflement, une inflammation que l'on rapproche du panaris d'Osler.

C'est l'expression d'une endothélite qui s'efface en quelques jours.

Sous l'effet du traitement (pénicilline, auréomycine), la température atteint assez rapidement 37°; les phénomènes douloureux thoraciques disparaissent, l'hémoculture se négative, la vitesse de sédimentation tombe à 11 - 26, la cardiopathie persiste.

Le malade sort de l'Hôpital le 16 décembre, pour continuer l'auréomycine à son domicile. Tout semble rentrer dans l'ordre; il reprend le travail le 1er février 1952.

Aussitôt, la fièvre monte le soir à 38°, ce qui motive une nouvelle consultation au cours de laquelle l'hémoculture pratiquée révèle la présence d'entérocoques.

C'est dans ces conditions que le malade nous est adressé, le 13 mars; il est déjà sous auréomycine.

Son état général est relativement bon; la température est à 38°5 - 39°. Les signes cardiaques sont identiques. La tension artérielle est de 17 - 4; l'urée à 0,45 g. Absence d'hématies et d'albumine dans les urines.

L'hémoculture est deux fois négative. On institue alors le traitement suivant : auréomycine (2 g par jour), pénicilline (2.000.000 d'unités par jour), héparine (3 cm^3). La température tombe à 37° le septième jour, pour ne jamais dépasser 37°2 le soir.

L'interrogatoire soigné du malade révèle que, depuis un an, il présente une dent cariée mais non douloureuse; le trou de carie est en effet important.

On fait extraire la dent, alors que le malade est en apyrexie, et l'on met en culture; celle-ci donne la présence d'un entéro-

coque, alors qu'un prélèvement de gorge concomitant se révèle négatif.

Le 26 avril, on prélève du sang pour un séro-diagnostic. La réponse du laboratoire est formelle : « Le sérum du malade agglutine l'entérocoque isolé à partir de la dent ».

Pendant soixante-cinq jours, le malade reçoit 135 g d'auréomycine et 130.000.000 d'unités de pénicilline; les vitesses de sédimentation signent la sédation progressive du processus infectieux. Le malade quitte le Service puis il revient un mois après pour subir une cure d'entretien à la terramycine. Aucune élévation thermique n'a marqué ce mois de convalescence sans médication.

A son retour, le 13 juin, l'état général était bon (hémogramme : 5.600.000 globules rouges; vitesse de sédimentation : 5 - 11), mais si le culot des urines ne contient à première vue aucun élément anormal, après culture il pousse sur le milieu un streptocoque dont les caractères n'ont pas été identifiés.

Pendant treize jours, le malade reçoit 3 g de terramycine et 2.000.000 d'unités de pénicilline par jour. Il quitte le service le 26 juin, guéri.

Des nouvelles fréquentes nous ont appris qu'il a, depuis, repris son travail sans fatigue particulière, sans aucune poussée de température, bien que son travail de typographe se fasse debout et de nuit, de 18 heures à 0 h. 30, six jours par semaine.

Observation XXX

(Moreau, *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1951, n° 3-4, p. 121.)

Hématome cérébral au cours d'une endocardite à entérocoque (relatée dans le chapitre d'anatomie pathologique qui va suivre).

L'évacuation chirurgicale de l'hématome, suivie d'un traitement à l'auréomycine, entraîne la guérison de l'endocardite.

ÉTUDE GÉNÉRALE DES ENDOCARDITES A ENTÉROCOQUE

I. — HISTORIQUE

L'entérocoque a été trouvé dans l'endocardite par G. Marchal et Jaubert; Mouter, au Congrès de Médecine de 1927, a cité deux observations d'endocardites à entérocoque : l'une après une appendicectomie à froid, l'autre dépendait d'une amygdalite et évoluait sous la forme de fébricule continue. La place de l'entérocoque dans les septicémies devenait alors de plus en plus importante, comme l'avaient prévu Arlong, Dufourt et Langeron.

Ch. Massias écrivait : « L'entérocoque occupe une place dans des étiologies diverses : appendicite, ulcère gastrique, urétrites, méningites, bronchopneumonie, et peut être l'agent infectieux des endocardites malignes ».

II. — FRÉQUENCE

Sur 12 cas d'endocardites bactériennes à hémocultures positives, M. le Professeur Broustet en a rencontré 4 à entérocoque; Porterfield, sur 20 cas, en a signalé 4.

Sur 157 cas d'endocardites malignes subaiguës, constituant la statistique du Jewish Hospital of Brooklyn, 6 seulement avaient pour germe l'entérocoque (Leo Lœwe), soit 3,8 %.

Sur 34 cas d'endocardites subaiguës, Odd Gardborg, Borgen et Oslo en ont trouvé 5 à entérocoque, soit 15 % environ.

Il ne peut donc s'agir d'établir un pourcentage relativement exact d'endocardites à entérocoque dans le cadre général des endocardites infectieuses.

D'ailleurs, le pourcentage ne peut être établi que sur le fait d'hémocultures positives attestant d'un diagnostic certain; cependant, il serait logique de considérer aussi les cas où l'hémoculture est restée négative sans que l'on puisse écarter à priori l'entérocoque comme agent causal possible d'un syndrome d'endocardite microbienne. Il deviendrait alors malaisé d'avancer un pourcentage réel d'endocardites à entérocoque.

Toutefois, sans donner un chiffre exact, on peut remarquer tout de même que, si le streptocoque *viridans* est l'agent habituel de l'endocardite d'Osler, il n'en est aucunement le germe « spécifique », comme Schottmuller l'avait d'abord pensé, et que l'entérocoque — quoiqu'en proportion inférieure — peut le remplacer.

III. — NOTIONS ÉTIOLOGIQUES

A. — Existence ou absence d'une lésion cardiaque préalable

Il est classique de dire que la greffe microbienne, dans l'endocardite d'Osler, se fait sur la cicatrice d'une lésion endocardique antérieure, mitrale ou aortique, d'origine rhumatismale ou syphilitique, le malade pouvant être porteur d'une maladie congénitale. Cependant, Laubry, Marchal et Jaubert ont publié des observations de maladies d'Osler sans lésion cardiaque préalable.

C'est pourquoi, au point de vue étiologique, nous remarquerons que l'entérocoque peut se fixer aussi bien sur un cœur lésé que sur un cœur indemne, puisque dans les observations que nous avons rapportées au début de cette étude il y avait dix cas où il existait une lésion rhumatismale cardiaque préalable (rétrécissement ou insuffisance mitrale,

insuffisance aortique, lésion mitro-aortique) et trois cas porteurs de lésions syphilitiques, cliniquement et sérologiquement établies. Neuf autres ne présentaient aucun antécédent cardiaque décelable, ce sont les observations I, III, IV, IX, XI, XIV, XVII, XXI, XXII.

B. — Porte d'entrée possible de l'infection

Certains classiques disent qu'il est généralement possible de trouver dans les antécédents d'une maladie d'Osler une petite infection dentaire, rhinopharyngée ou génitale précédant de peu l'endocardite et constituant la porte d'entrée du germe. Selon Pasteur Valléry-Radot, il est au contraire fort rare de faire pareille constatation, et l'on ne trouve habituellement aucune raison sérieuse pour expliquer une maladie d'Osler.

Sur les mêmes cas d'endocardite à entérocoque que nous avons rapportés, nous notons comme antécédents infectieux : quatre avortements, ce sont les observations III, IX, XIV et XXII, une prostatectomie (observation XI), une prostatite (observation XVII), une pyélonéphrite (observation XXI), un abcès anal (observation XVIII), une grippe sévère (observation II).

Ainsi, lorsque la porte d'entrée existe, il semble que le point de départ de l'entérocoque se fasse de l'appareil digestif ou urogénital.

A ce propos, Massias écrivait : « L'entérocoque se propage dans la circulation, probablement à la faveur d'une érosion intestinale, la porte d'entrée sera constituée par une infection bucco-dentaire, une ulcération amygdalienne; son rôle pathogène étant variable, l'entérocoque peut infecter un appendice, un ulcère gastro-duodénal, une colite aiguë, un syndrome abdominal pseudo-grippal, une toxi-infection alimentaire, et pas plus que les autres germes il ne cultive dans le sang, il le traverse venant du foyer infectieux en activité, activité qui dépend de la virulence du germe, mais

aussi de la réceptivité du terrain, une ancienne endocardite peut devenir aussi un lieu d'appel de moindre résistance d'un entérocoque venant d'un intestin lésé; le microbe provoque l'homme, a dit Grasset, mais c'est l'homme qui fait la maladie ».

Avant de terminer ce chapitre de la porte d'entrée de l'infection, nous ferons une mention spéciale à l'observation XXIX qui est récente et dans laquelle De Lavergne, Arnould et Cuny ont apporté la preuve biologique de l'origine *dentaire* de l'entérocoque chez leur malade, puisque le sérum de celui-ci a agglutiné l'entérocoque obtenu par culture d'une dent cariée soupçonnée par les auteurs, alors qu'il faisait une rechute d'endocardite à entérocoque.

En somme, il semble que le foyer d'origine soit plus souvent décelé que pour le streptocoque *viridans*.

IV. — TABLEAU CLINIQUE

A. — Syndrome endocarditique général

Avec l'entérocoque, tout comme pour le streptocoque *viridans*, le début de l'endocardite est généralement insidieux; un état infectieux se dessine et se prolonge. Survenant chez un malade porteur d'une cardiopathie ancienne, on finit par penser à la possibilité d'une endocardite bactérienne secondaire, l'hémoculture révélant par la suite le germe en cause; cependant, si cet état survient chez un sujet indemne de toute lésion cardiaque, comme nous l'avons remarqué chez 9 malades sur 22, le diagnostic d'endocardite infectieuse devient malaisé et, bien souvent, l'hémoculture n'est pratiquée que devant l'apparition de signes vasculaires périphériques, assez fréquents dans la forme à entérocoque, signes qui apparaissent d'ailleurs au bout d'un certain temps d'évolution, et c'est la répétition des hémocultures qui finit par établir le diagnostic d'endocardite à entérocoque.

1° *Syndrome infectieux*

a) *La fièvre.* — Dans l'endocardite à entérocoque, la fièvre semble affecter un type variable, sans aucune particularité; elle est essentiellement capricieuse. C'est un état subfébrile avec des clochers à 37°8, 38°5 (observation I). La fièvre peut également dessiner une courbe ondulante à 38° de maxima (observation V).

b) *La splénomégalie.* — La splénomégalie est un signe fréquent dans l'endocardite à entérocoque, elle reste modérée, il s'agit d'une rate percutable ou à peine palpable; la splénomégalie manquait aux observations I, V, VIII, X et XXI.

c) *Données hématologiques.* — L'anémie semble relativement peu importante à travers toutes les observations rapportées. Quant à la formule blanche, l'examen hématologique ne révèle en général rien de bien particulier.

2° *Signes cardiaques*

Dans la maladie d'Osler, on insiste classiquement sur l'existence du souffle révélateur de la cardiopathie ancienne; or, à travers les observations que nous avons choisies, nous remarquons que le souffle peut faire défaut puisque l'endocardite à entérocoque se développe assez souvent sur un cœur préalablement indemne (9 fois sur 22). Ainsi, le fait remarquable est l'absence de signes valvulaires dans certains cas — donc de souffle —, même sur une endocardite évoluant déjà depuis longtemps.

3° *Signes rénaux*

Les signes de néphrite subaiguë : albuminurie, hématurie microscopique, existaient dans tous les cas.

4° *Signes cutanés*

Les signes cutanés existaient chez 5 malades sur 29 : le malade de l'observation I avait un purpura, celui de l'obser-

vation XVIII des pétéchies, celui de l'observation XX une éruption maculo-papuleuse avec urticaire, celui de l'observation XXI une dermatite exfoliatrice, celui de l'observation XXIX une inflammation au niveau de l'éminence hypothénar, que l'on rapproche du panaris d'Osler, mais le panaris d'Osler vrai n'est pas signalé.

Les signes cutanés ne semblent pas très constants dans l'endocardite à entérocoque.

5° *Signes vasculaires*

Par contre, les lésions artérielles semblent plus fréquentes et assez particulières à ce type d'endocardite; c'est ainsi que l'on note une fois des artérites à répétition (observation II), une embolie cérébrale (observation IX), une embolie dans la coronaire gauche avec infarctus du myocarde (observation XI), des incidents artériolaires et des nodules érythémato-douloureux au niveau des doigts (observation XIII), une hémiplégie flasque incomplète avec aphasie (observation XIV), une embolie cérébrale avec hémiplégie gauche et convulsions (observation XVII), une phlébite et des incidents pulmonaires (observation XVIII).

« Il semble qu'il faille attribuer une grande valeur aux témoins artériolaires initiaux de première atteinte entérococcique, nodules érythémato-douloureux et hématuries initiales » écrivaient Tapie et Laporte à propos de l'observation XII. Ils poursuivaient, disant que : « Plus de six mois furent nécessaires pour qu'un de ces foyers, sans doute valvulaire, libérât dans le torrent circulatoire les germes en cause. La phase septicémique fut alors plus bruyante, la fièvre oscillante, la splénomégalie, les hématuries répétées, l'accélération importante de la vitesse de sédimentation ont marqué le tableau clinique ».

Pour conclure ce chapitre relatif à la clinique, nous dirons avec Giraud et Latour qui commentaient l'observation XIII : « Une longue phase prodromique a précédé le

dégagement septicémique de l'infection entérococcique. Elle n'offrait d'autre symptomatologie objective que celle d'une cardiopathie valvulaire subfébrile en remaniement, quelques nodules érythémato-douloureux initiaux et des hématuries microscopiques qui ont orienté vers la nature Oslérienne du processus ».

B. — Anatomie pathologique

Dans les observations qui précèdent, trois examens nécropsiques sont signalés :

1° L'observation III (Froment) montre, à l'autopsie, des lésions d'endocardite aortique avec prolifération végétante très importante; un aspect déchiqueté des deux valvules;

2° L'observation XI : de grosses végétations sur les valvules mitrales, un infarctus myocardique étalé et une embolie septique dans la coronaire gauche;

3° L'observation XVIII, outre un cœur augmenté de volume et des coronaires sclérosées, montre des valvules aortiques truffées de végétations fermes, homogènes, la valvule antérieure perforée, les végétations s'étendant sur l'endocarde aortique.

Ces constatations de l'autopsie dans l'endocardite à entérocoque incitent à reproduire ici la belle description anatomo-pathologique du Professeur Sabrazès qui écrivait : « Avec le diplostreptocoque, les lésions sont ulcéro-végétantes, elles s'effondrent, s'effritent, disséminent dans la circulation des embolies septiques infectantes : leur migration peut donner : vers l'encéphale, des abcès, une hémiplégie, des aphasies; vers les viscères, des infarctus; vers les artères fémorales, des gangrènes; vers les coronaires, des infarctus du myocarde; vers les téguments, des purpuras, des érythèmes multiformes, des nodosités érythémateuses décrites par Osler. On peut voir également des distensions anévrysmales, des perforations des valvules ou des cloisons qui séparent les cavités. Au cours de l'état

septicémique qui précède et accompagne l'endocardite, dans les capillaires sanguins de la base des valvules, se forment de petits foyers de thrombose et aussi des réactions d'endovascularite, d'endothélite proliférante et desquamative, retrouvées dans d'autres petits vaisseaux de l'organisme ».

Ces lésions décrites par Sabrazès ont été retrouvées par l'autopsie ou rencontrées dans l'évolution clinique des observations d'endocardite à entérocoque qui précèdent.

Et à propos de la migration des embolies septiques vers l'encéphale, nous signalerons la curieuse observation publiée par Moreau (observation XXX, *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* 1951, n° 3-4, p. 121) concernant un hématome cérébral au cours d'une endocardite maligne subaiguë à entérocoque. Le syndrome cérébral dominait à tel point que : « La réaction méningée et le syndrome d'hypertension intracranienne imposaient la recherche d'une tumeur cérébrale; la ponction lombaire, faite après examen du fond d'œil qui semblait écarter ce diagnostic en déclenchant six crises d'épilepsie généralisée, amena à l'intervention chirurgicale, celle-ci mit en évidence un hématome ancien, dont l'évacuation amena la guérison ».

Au point de vue microscopique, les lésions d'inflammation et de nécrose ne présentent, avec l'entérocoque, rien de bien particulier.

Ces considérations anatomiques permettent de retenir, en conclusion, deux points pratiques :

Le premier est en rapport avec la création, par l'entérocoque lui-même, de lésions valvulaires préalablement absentes puisque « l'entérocoque donne des lésions pyogènes et encapsulées et peut attaquer les valves directement sans préexistence de lésions » (Siguier).

Le deuxième point est que d'importantes mutilations valvulaires peuvent expliquer une insuffisance cardiaque même après la guérison du processus infectieux, puisque

« le processus de cicatrisation valvulaire est très mutilant quand il s'agit d'entérocoque, ce qui entraîne d'énormes perturbations hémodynamiques » (Donzelot).

Ces notions anatomiques semblent constituer une raison majeure de la difficulté du traitement de cette affection à entérocoque; d'ailleurs, nous y reviendrons.

Mais, avant de passer au traitement, il semble auparavant utile d'étudier le microbe lui-même.

L'ENTÉROCOQUE (ἔντερον : coccus) RAPPEL BACTÉRIOLOGIQUE [1]

L'entérocoque, ou streptocoque *fecalis,* fut découvert en 1899 par Thiercelin. Les Américains le placent dans le genre streptocoque. C'est un germe banal, saprophyte, de la flore intestinale. On le trouve associé aux microbes banaux dans les entérites aiguës saisonnières, les empoisonnements alimentaires, la pyorrhée alvéolo-dentaire, la broncho-pneumonie; on le trouve également dans l'endocardite chronique type maladie d'Osler (Marchal, Jaubert, Mouter, Congrès de Médecine, 1927).

Le germe peut passer dans les urines.

I. — MORPHOLOGIE

A. — Produits pathologiques

Dans les produits pathologiques, l'entérocoque se présente sous la forme de cocci isolé ou groupé, caractérisé par un grand polymorphisme. A ce point de vue, il est impossible à différencier du streptocoque, du pneumocoque, voire même du banal staphylocoque.

B. — Cultures

Dans les cultures en bouillon, l'entérocoque se présente en courtes chaînettes ou en amas losangiques, il est arrondi

(1) D'après Gastinel : Diagnostic bactériologique des entérococcies. *Manuel de Bactériologie.*

ou ovalaire; dans les vieilles cultures, il est en bâtonnets. Pour Thiercelin, il est encapsulé. Il prend le Gram.

II. — PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES

A. — Ses caractères

L'entérocoque présente les caractères du streptocoque. Il pousse entre 10° et 46°; c'est un anaérobie facultatif; il ne liquéfie pas la gélatine, ne coagule pas le lait, ne pousse pas sur pomme de terre. Il *fermente l'esculine*, n'attaque pas l'inuline, n'est pas lysé par la bile. Il ne donne pas d'hémolysine, ne noircit pas le plomb, ne réduit pas le rouge neutre.

B. — Pouvoir pathogénique

Au point de vue pouvoir pathogène, l'animal le plus sensible à l'action de l'entérocoque est la souris. Inoculée, elle meurt de septicémie avec entérite; l'entérocoque est alors abondant dans le sang et les organes.

C. — Vitalité

La vitalité de l'entérocoque est très grande : il est très résistant dans les cultures; il supporte une température de 60° pendant trente minutes, de même l'action des antiseptiques.

D. — Virulence

La virulence de l'entérocoque est en général peu marquée, même au départ de l'organisme humain. Il ne sécrète pas de toxine. Reilly a expérimentalement démontré que la destruction de l'entérocoque libère une *endotoxine*.

E. — Diagnostic

Tout le monde s'accorde sur le fait que l'entérocoque est difficile à différencier du streptocoque. Les éléments de

diagnostic bactériologique classique sont les suivants :

— La vitalité de l'entérocoque étant plus grande que celle du streptocoque sur les milieux de culture;

— Son groupement en amas;

— Sa fermentation de l'esculine;

— L'agglutination de l'entérocoque par le sérum de lapin préparé, seulement le sérum n'agglutine que l'échantillon qui a servi pour le préparer.

Or, dans le groupe entérocoque, il y a des types sérologiquement différents.

Le groupe entérocoque, d'après les tests de Shermann établis en 1938, comprend quatre espèces :

— Streptocoque *fecalis* (streptocoques fécaux des auteurs américains, ou entérocoques des auteurs français);

— Streptocoque *liquefaciens*, streptocoque *Zymogenes* et streptocoque *Durans*.

III. — HÉMOCULTURE

L'entérocoque pousse aisément sur les milieux simples, après plusieurs repiquages, « pousse sur les milieux biliés et noircit l'esculine ». Sédaillan, Monnet et Léo Lœwe insistent sur ces deux points.

Les autres streptocoques poussent aussi facilement sur les milieux usuels, et pour différencier l'entérocoque de ceux-ci on emploie les milieux « hostiles » utilisés dans les tests de Schermann; ce sont : le bouillon au chlorure de sodium à 6,5 p. 100; le bouillon alcalin à *p*H 9,6 et le bouillon à 0,1 p. 100 de bleu de méthylène (ce sont des milieux hostiles à la culture des autres germes).

En définitive, ce qui caractérise l'entérocoque, c'est :

1° Sa vitalité sur les milieux hostiles, plus grande que celle du streptocoque;

2° Et le fait qu'il noircit l'esculine.

Toutefois, si par repiquages successifs l'entérocoque

Croissance à		Résistance à 60° pendant 30 minutes	Croissance en bouillon			Pouvoir hémolytique	Division de Shermann	Espèces	Pouvoir pathogène
10°	45°		+ 6,5 % de NaCl	à *p*H 9,6	+ 0,1 % de bleu de méthylène				
+	+	+	+	+	+	—	Streptocoques fécaux des auteurs américains	*S. fecalis*	Pour hommes et animaux.
								S. liquefaciens	
							ou		
						+	entérocoques des auteurs français.	*S. zymogenes*	Non pathogène.
								S. Durans	

Le dernier élément de diagnostic étant constitué par les caractères biochimiques des entérocoques dont le caractère essentiel est le noircissement de l'esculine.

Caractères biochimiques

	Hémolyse	Lactose	Mannite	Maltose	Saccharose	Arabinose	Inuline	Esculine	Glycérine	Gélatine	Coagulation du lait
S. fecalis	—	+	+	+	±	±	—	+	±	—	+
S. liquefaciens	—	+	+	+	±	±	—	+	+	±	+
S. zymogenes	+	+	+	+	±	±	—	+	±	±	+
S. Durans	±	+	±	+	±	—	—	+	—	—	+

pousse rapidement, l'hémoculture n'est pas aussi facile : elle est restée négative dans l'observation I, et il a fallu l'apparition d'un purpura et son ensemencement pour faire la preuve de l'entérococcémie.

L'identification du germe n'eut lieu que vingt jours après l'hémoculture pour l'observation V, et dix-huit jours pour les observations VI et VII.

Dans l'observation XIII, de Giraud et Latour, ce n'est que la vingt et unième hémoculture qui a décelé le germe.

On peut aussi se demander si l'entérocoque peut être décelé sur les végétations, après nécropsie, chez des malades dont l'hémoculture était négative, comme pour les cas à streptocoque *viridans* ?

Seulement, nous n'en avons pas trouvé d'exemple.

Nous remercions M. le Professeur Moustardier pour la bienveillance avec laquelle il nous a reçu dans son Laboratoire et pour les conseils qu'il nous a donnés.

TRAITEMENT DES ENDOCARDITES A ENTÉROCOQUE. SES DIFFICULTÉS ET LEURS CAUSES

Le traitement des endocardites à entérocoque, comme celui de toutes les endocardites infectieuses, n'existe pratiquement que depuis la naissance des antibiotiques.

Avant eux, des traitements divers avaient été utilisés généralement en vain : tels l'auto-vaccin et l'immuno-transfusion qui n'eurent pour résultat que de « choquer profondément et d'aggraver le malade » (Ch. Massias). L'emploi du bactériophage, qui semble avoir une action manifeste sur l'entérocoque, « amène une chute thermique rapide, mais celle-ci n'est souvent que passagère ».

Pour les sulfamides, les essais sont rares, la littérature ne cite que des échecs.

Il restera donc à envisager le traitement par les antibiotiques, mode de traitement qui a d'ailleurs guidé le choix de nos observations dans lesquelles les antibiotiques désormais usuels (pénicilline, streptomycine, auréomycine, terramycine et chloromycétine) ont été utilisés sous des formes diverses, à des doses variées, pendant des durées souvent longues, pour des résultats pas toujours favorables.

I. — TRAITEMENT PAR LES ANTIBIOTIQUES ISOLÉS

A. — La pénicilline

Seulement dans deux cas (observations IV et V, malades du Professeur Broustet), le traitement par la pénicilline a donné une stérilisation de l'infection. La malade de l'obser-

vation IV a reçu en tout 25.000.000 d'unités de pénicilline; un an plus tard son état restait satisfaisant, mais actuellement elle présente une reprise d'insuffisance cardiaque apyrétique; chez le malade de l'observation V, l'infection était éteinte en deux mois, mais deux mois après la mort survenait pour une raison indéterminée.

Dans tous les autres cas que nous avons choisis, la pénicilline à haute dose n'avait nullement amélioré l'état des malades, et les auteurs étaient chaque fois conduits à la combiner à d'autres antibiotiques. C'est pourquoi ces cas ne représentent en réalité que des exemples de traitement aux antibiotiques associés.

Les voies d'administration de la pénicilline étaient celles d'usage habituel. Les doses étaient réparties sur la journée ou en perfusion continue. Les chiffres d'unités de pénicilline utilisés par jour étaient très souvent élevés : 20.000.000 d'unités par jour (observation XV); 30.000.000 d'unités par jour avec un total de 1.103.000.000 d'unités en trente jours (observation XVI); 1.145.000.000 d'unités, puis 2.654.000.000 d'unités (observation XX) — le malade de cette observation quittait l'Hôpital dans un état septicémique. Malgré ces quantités de pénicilline, les résultats n'étaient pas satisfaisants. Nous ferons d'ailleurs remarquer le contraste entre ces chiffres et le total d'unités de pénicilline bien bas de l'observation IV (25.000.000 d'unités en tout), qui a donné une extinction certaine de l'infection.

Certains auteurs ont été amenés à généraliser et à systématiser l'inefficacité de la pénicilline dans l'endocardite à entérocoque. C'est ainsi que Morin écrit, par exemple : « Malgré des doses très élevées et très prolongées de pénicilline (plusieurs dizaines de millions d'unités par jour), l'échec est habituel dans l'endocardite à entérocoque ».

Siguier dira : « La résistance des endocardites à entérocoque, quasi constante à la pénicilline, est une réalité rarement mise en défaut ».

Il est vrai que sur un total de 29 cas d'endocardites à entérocoque, qui ont reçu de la pénicilline dans le traitement, nous n'avons rencontré que deux guérisons contrôlées, chiffre bien bas, qui s'explique par la sensibilité très faible de l'entérocoque à la pénicilline (Jimnez Diaz) ou par sa sensibilité à de très hautes doses de cet antibiotique (Leo Lœwe), ou par une action « suspensive et symptomatique » sur l'entérocoque, qui se termine avec l'arrêt du traitement pénicillinique. « La pénicilline apporte une rémission plus ou moins complète pendant la durée du traitement, avec reprise dès l'arrêt de celui-ci » (Morin et Lafon), mais cela permet tout de même de constater que la règle de la « résistance absolue de l'entérocoque à la pénicilline » (Donzelot) n'est pas sans quelques exceptions. Le fait fréquent à souligner est que, dès l'arrêt du traitement pénicillinique, la température reprend et l'hémoculture redevient souvent positive.

Il semble, en effet, que « l'index du pouvoir de résistance à la pénicilline, pour l'entérocoque, est élevé et qu'il s'élève considérablement au cours du traitement » (Sédaillan et Monnet).

B. — La streptomycine

Nous avons rencontré un seul cas traité à la streptomycine isolée, chez un sujet qui a préalablement reçu, en vain, de la pénicilline (observation VI). Dans ce cas, l'entérocoque était surtout sensible à la streptomycine; aussi, abandonnant toute thérapeutique pénicillinique, on injecte en tout 40 g de streptomycine. La malade guérit en cinquante-cinq jours de traitement et accouche même, après une grossesse qui a évolué sans incident pathologique.

Tous les autres cas ont reçu la streptomycine associée à d'autres antibiotiques.

Pour Leo Lœwe, l'entérocoque semble résistant à la seule streptomycine. Pour Jimnez Diaz, il lui est toujours

sensible. Or, l'action de la streptomycine s'exerce sur les germes qui ne prennent pas le Gram, et l'entérocoque le prend. Hunter mentionne un succès à la seule streptomycine; toutefois, la sensibilité de l'entérocoque isolé y était supérieure à 8 γ de streptomycine au cm^3.

Il faut remarquer que, dans l'observation VI, qui a été favorable à cet antibiotique, la malade avait reçu auparavant de la pénicilline. On peut se demander quel a été l'apport du premier antibiotique par rapport au deuxième ? Est-ce qu'il n'y aurait pas une synergie d'action entre les deux antibiotiques, même utilisés d'une façon consécutive et non pas simultanée, comme chez cette malade ? Question à laquelle il est difficile de répondre faute d'observations semblables, et aussi il semble prématuré de préciser les possibilités exactes de la streptomycine dans l'endocardite à entérocoque, puisqu'il n'y a pas encore d'autres malades traités par ce seul antibiotique, sans qu'il soit combiné à d'autres.

C. — Auréomycine et Terramycine

Dans une étude parue en 1950. Friedberg faisait part du « désappointement que lui avait causé dans ce domaine l'auréomycine ». Selon cet auteur, une dose quotidienne de 3 à 4 g d'auréomycine permet d'obtenir dans le sang des taux d'antibiotiques suffisants pour contrôler la plupart des micro-organismes responsables de la maladie d'Osler. « Aussi la fièvre ne tarde-t-elle pas à céder, et les hémocultures se négativent. Toutefois, lorsque ces doses sont supprimées, après cinq ou huit semaines de traitement, il est habituel que surgisse une rechute, traduite par une reprise de la fièvre et de nouvelles hémocultures positives, et cela précocement, dès la première semaine qui suit l'arrêt de l'antibiotique. »

En effet, dans les observations de Siguier (XXIII à XXVIII), l'entérocoque *in vitro* était sensible à l'auréomy-

cine; l'évolution « fut tragiquement décevante ». L'antibiotique permit d'obtenir une chute de la température, une négativation des hémocultures qui eût permis « d'augurer d'un pronostic favorable » si chez trois d'entre eux n'avait été noté la persistance de signes discrets d'évolutivité : splénomégalie chez l'un, hématies chez les deux autres.

Tous, après six semaines de traitement, semblaient présenter « les attributs de la guérison » apyrétiques, ayant repris du poids, avec une vitesse de sédimentation quasi normale, sans splénomégalie, ni signes cutanés. Or, chacun d'eux, après un délai variant de « cinq, sept, neuf, dix et vingt-deux jours après la fin du traitement, vit se produire la rechute redoutée » avec reprise de la fièvre, d'une hémoculture positive chez l'un d'eux, « pourtant strictement apyrétique », et ces six malades moururent l'un après l'autre.

Ce fut autant d'échecs pour Morin et Lafon.

Dans diverses affections à entérocoques, « le germe a une sensibilité extrême à l'auréomycine; dans l'endocardite à entérocoque, les échecs ont été plus nombreux que les succès; malgré les doses élevées utilisées, l'infection paraît stoppée mais se démasque dans les jours ou les semaines qui suivent l'arrêt du traitement » (Morin et Graveleau).

S'agit-il d'une sensibilité *in vitro* de l'entérocoque à l'auréomycine, avec résistance *in vivo,* comme le veut Siguier ?

« Par un paradoxe cruel, ils continuèrent, dans 4 cas sur 5, à se montrer sensibles à l'action d'un antibiotique (auréomycine) dont, en fait, l'impuissance n'était plus à démontrer ! » Grief que l'on pourrait formuler aussi pour les autres antibiotiques si l'on revenait à l'observation XIV où, malgré un traitement allant du 12 décembre au 30 avril, par des associations diverses d'antibiotiques, alors que la sensibilité de l'entérocoque isolé n'était que de 1,5 γ pour l'auréomycine, 1,5 γ pour la terramycine et de 10 u. pour la pénicilline; l'hémoculture, à la fin de cette période,

restait quand même positive. Après huit semaines de traitement (observation X) par les antibiotiques, vis-à-vis desquels l'entérocoque isolé était pourtant très sensible, l'hémoculture restait positive.

Cependant, l'observation XIII, publiée par Giraud et Latour, de Montpellier, parle d'une action « élective » de l'auréomycine dans l'endocardite à entérocoque; la guérison a été obtenue en cinquante jours, à raison de 4 g par jour. A-t-elle été durable ?

En ce qui concerne la terramycine, le germe semble sensible *in vitro* à cet antibiotique. Les observations sont encore rares. La littérature relate deux échecs; Marchal aurait obtenu deux succès, néanmoins discutables puisqu'ils ont été traités par la terramycine associée à la pénicilline.

En janvier 1954, De Lavergne a publié une guérison contrôlée, par la terramycine, après une rechute qui a suivi un traitement par l'auréomycine.

En conclusion, en ce qui concerne l'auréomycine et la terramycine, leur action ne pourra être appréciée à sa juste valeur qu'avec un nombre d'observations plus important. Certes, les six échecs obtenus par Siguier dans le traitement de six malades par l'auréomycine, semblent minimiser l'effet de cet antibiotique dans l'endocardite à entérocoque.

D. — La chloromycétine et l'endocardite a entérocoques

Les endocardites à entérocoque, traitées par la chloromycétine, ne sont pas nombreuses. Les observations que nous avons rapportées au début de cette étude ont été marquées par des accidents de collapsus qui méritent d'être analysés de suite puisqu'ils ont dominé ce mode de traitement.

Une observation princeps, publiée par Froment dans *Lyon Médical* (observation III), concerne une femme mitro-aortique faisant une endocardite lente; plusieurs hémo-

cultures sont positives à entérocoque, le germe résiste à la pénicilline et à la streptomycine. On décide d'entreprendre le traitement par la chloromycétine, suivant les notions alors classiques, sur la dose de charge de 4 g de chloromycétine en une demi-heure; en quelques heures, la malade fait un état de collapsus. Malgré un traitement intensif (perfusion sanguine, oxygène, novocaïne), le décès a lieu dans la journée même.

Une deuxième observation concernant un malade du Professeur Broustet, est semblable à celle de Froment (observation I); valable, nous semble-t-il, bien que sans hémoculture positive et sans nécropsie, mais en raison de la découverte de l'entérocoque dans un purpura : il s'agit d'un homme qui, après un épisode d'insuffisance cardiaque, fait un état subfébrile, puis de l'hématurie, une néphrite subaiguë, de la polynucléose, pas de splénomégalie. Son hémoculture reste négative. Plus tard, il fait un purpura; l'ensemencement aseptique d'un nodule purpurique montre l'existence d'un entérocoque. Un traitement à raison de 3 g de chloromycétine par jour, à dose répartie, est institué; dans l'après-midi même du premier jour du traitement, le malade fait un tableau de collapsus et meurt dans la nuit.

« On peut établir une relation entre l'administration du médicament (chloromycétine) avec prise de charge et le collapsus qui apparut quelques heures après, écrit Froment à propos de son observation. » Il ajoute : « Aucun autre médicament ne fut donné dans l'intervalle, l'aspect du shock fut sans signe de localisation viscérale, en particulier la négativité des constatations anatomiques, absence d'infarctus viscéral quelconque; rien ne permettait d'expliquer ce choc brutal, le médicament peut donc être mis en cause. Il faut remarquer que cette malade était encore en pleine évolution lorsque la chloromycétine fut administrée. Il existait un état septicémique certain objectivé par deux hémocultures positives dans les jours ayant précédé le

traitement. On peut dès lors se demander si cet état de shock intense n'est pas dû à une lyse microbienne brutale libérant brusquement dans l'organisme une quantité importante de toxines; la toxicité du produit lui-même ne peut être mise en cause, l'expérimentation ayant montré qu'il est dépourvu de tous effets toxiques à des doses bien supérieures aux doses thérapeutiques. »

Au premier abord, écrit Reilly à propos de ce même accident arrivé à la malade de Froment : « Ce cas aurait pu être considéré comme un exemple d'intolérance mortelle. Son analogie avec les accidents observés au cours de la fièvre typhoïde conduisit les auteurs à une autre interprétation.

« Aussi, prévenus de nos recherches sur les Fièvres typhoïdes et la chloromycétine (voir *Ann. de Médecine*, 1950, n° 51, p. 632), nous prièrent-ils de vérifier si, expérimentalement, la lyse de ce germe, *in vivo* par la chloromycétine, n'était pas capable de reproduire les mêmes lésions qu'engendrent les *Salmonelles*.

« Voici le résultat d'une des expériences, la seconde ayant donné un résultat similaire :

« Le 29 avril, trois cobayes de même poids reçoivent, dans le ganglion iléo-cæcal, 1/20e de cm^3 d'une émulsion dense de cet échantillon (d'entérocoque adressé par Froment à Reilly). Aux deux premiers, E 15 et E 27, on administre, une heure plus tard, 2 cg de chloromycétine. Ce traitement est renouvelé à la même dose, le 30 avril.

« Le 1er mai, l'un des cobayes meurt dans la matinée et présente à l'autopsie un hémopéritoine et des hémorragies gastriques. Le 2 mai, le second animal traité, dont la température n'avait pas dépassé 36° depuis l'intervention, succombe à son tour, et son autopsie révèle l'existence d'hémorragies gastriques. Quant à l'animal qui n'a pas reçu de chloromycétine, il ne présente aucun trouble.

« L'interprétation des auteurs lyonnais, conclut Reilly, était donc parfaitement justifiée. Loin de relever d'une

intolérance médicamenteuse, cet accident était bien dû à une désintégration brutale des germes (leur résistance vis-à-vis de la chloromycétine ne dépassant pas 3 γ par cm^3). Et si nous avons relaté cette observation, c'est qu'elle pourrait fort bien ne pas demeurer unique. Parmi les échantillons de streptocoque *fecalis* que nous devons à l'obligeance de notre ami L. Cotoni, l'un d'entre eux donna lieu aux mêmes constatations. D'où il appert que certains représentants de l'espèce sont doués d'un poison intracellulaire à l'égard duquel les malades peuvent d'ailleurs être déjà sensibilisés, si bien qu'une lyse massive risque d'entraîner des accidents mortels. En présence d'une endocardite à entérocoque, et quel que soit l'antibiotique employé, la prudence conseille de le prescrire, du moins le premier jour, à dose modérée. »

L'interprétation de l'accident de collapsus, par Froment puis par Reilly, a été critiquée par Morin en ces termes : « La pullulation de l'entérocoque dans l'endocardite infectieuse est très modérée, les germes ne sont pas situés dans une région particulièrement riche en terminaisons nerveuses, comme dans la typhoïde, et de tels accidents peuvent s'observer dans l'endocardite en dehors de tout traitement ».

Ainsi, s'agit-il en définitive d'un choc toxinique par lyse entérococcique, après administration de chloromycétine, ou s'agit-il d'accident pouvant s'observer au cours d'une endocardite, en dehors de tout traitement, comme le veut Morin ?

Il semble plus logique de se rallier à la conception de Reilly, puisque : 1° en dehors de ces observations, où entrait en ligne de compte la chloromycétine, nous n'avons pas rencontré d'accident de collapsus semblable; 2° aussi bien dans l'observation I que dans l'observation III, ni la pénicilline, ni la streptomycine, ni les deux ensemble n'avaient modifié en rien le tableau infectieux, alors que la chloromycétine avait fait baisser la température très rapidement, chute suivie aussi rapidement de collapsus. L'acci-

dent, nous semble-t-il, est alors à mettre sur le compte ou de l'antibiotique ou de l'entérocoque.

Or, il est établi que la chloromycétine n'est pas toxique (Froment) ; il ne reste alors qu'à incriminer l'entérocoque ; celui-ci, en dehors de la chloromycétinothérapie, n'a pas donné d'accident de ce genre, alors qu'expérimentalement, *in vivo*, les deux seuls cobayes (sur trois inoculés par Reilly) qui avaient reçu de la chloromycétine avaient présenté des accidents signés anatomiquement.

Ainsi, dans les endocardites infectieuses, l'entérocoque se révèle peut-être un peu trop sensible à l'action lytique de la chloromycétine qui entraîne une libération de toxine redoutable par les accidents de collapsus qu'elle peut provoquer. Et ceci nous amène à étendre le problème, et nous nous demandons si la malade de l'observation II, qui avait fait une endocardite infectieuse à hémoculture négative avec collapsus lors d'un traitement par la tifomycine, n'était pas victime, elle aussi, d'un entérocoque : il s'agit, en effet, d'une femme à passé pathologique chargé ; elle portait un rétrécissement mitral compliqué d'accidents pulmonaires et de décompensation cardiaque ; elle fait une artérite de la jambe gauche puis du bras gauche, en même temps qu'un tableau infectieux d'endocardite bactérienne ; plusieurs hémocultures sont restées négatives ; la pénicilline et la streptomycine ne modifient même pas la courbe de température. On met alors la malade à la tifomycine : la température, de 39°, tombe à 37°6, et la malade fait un état de collapsus (la tifomycine n'était qu'à 1 g par jour). On arrête l'antibiotique pendant deux jours, puis on le reprend à raison de 2 g par jour ; la malade, le soir même, fait un état de collapsus cardiovasculaire que rien n'a réussi à améliorer ; elle repart alors chez elle pour mourir peu de temps après.

Ainsi, à la lumière de l'expérience de Reilly, avec cette observation de collapsus dans une endocardite à hémoculture négative traitée par la chloromycétine et qui, de

plus, est très riche en manifestations artérielles, peut-on incriminer comme germe causal un entérocoque ? Question qui restera probablement sans réponse tant que les autres variétés de streptocoques responsables des endocardites infectieuses n'auront pas connu la même expérimentation que celle de Reilly sur l'entérocoque.

En conclusion du traitement de l'endocardite à entérocoque par la chloromycétine, nous dirons que le germe semble biologiquement sensible à l'action de l'antibiotique, surtout que dans l'observation VIII (du Professeur Broustet), l'entérocoque isolé s'est révélé sensible à 0,5 γ de chloromycétine, la guérison a été obtenue en peu de temps, sans accident, et jusqu'en juin 1954 la malade est restée encore en bon état.

Mais que, tout de même, ce traitement devrait faire l'objet d'une certaine circonspection puisqu'il risque d'être grevé d'un accident redoutable que rien, chez trois malades, n'a empêché d'évoluer vers la mort.

Avec cette thérapeutique antibiotique, « sans que l'on revienne à bannir les prises de charges et à conseiller de calculer les doses sur la base de 50 mg par kilogramme de poids corporel, réparties en prises régulières dans la journée » (Froment), il serait peut-être utile de donner, en même temps que la chloromycétine, un traitement protecteur (Phénergan, vitamines C et PP), tout comme pour éviter la réaction d'Herxheimer dans la syphilis (Pautrizel).

La formule de Reilly relative à la fièvre typhoïde semble alors devoir être appliquée à l'endocardite à entérocoque : « Tout l'art doit tendre à prescrire la chloromycétine à doses d'autant moins élevées que la maladie est grave, et même à suspendre momentanément son administration, écrit-il; ici, il s'agit de ne pas frapper fort ».

Il y aurait également peut-être intérêt à combiner au traitement par la tifomycine, selon les indications fournies

par l'étude de « certaines constantes biologiques », les injections de sérum glucosé, de sérum physiologique ou de plasma, à la manière de A. Laporte et ses collaborateurs, à l'Hôpital Claude-Bernard, lorsqu'ils traitaient les premiers cas de typhoïde par la chloromycétine.

E. — Associations d'antibiotiques et endocardites a entérocoque

Comme nous venons de le voir, l'action des antibiotiques utilisés isolément dans le traitement des endocardites à entérocoque a été généralement peu efficace. C'est pourquoi les associations les plus diverses ont été utilisées par les auteurs des observations qui précèdent, avec des résultats d'ailleurs variables. C'est ainsi que, par exemple, l'association pénicilline - auréomycine (observation XVII) a constitué un échec; autant pour l'association pénicilline-auréomycine puis celle-ci avec streptomycine (observation IX), de même pour la combinaison pénicilline-chloromycétine (observation XIV).

La plupart des auteurs expliquent ces résultats défavorables par la notion d'antagonisme de certaines associations d'antibiotiques, et insistent sur la réalité du phénomène de synergie d'action de certaines combinaisons d'antibiotiques, dans lesquelles le pouvoir bactéricide d'un antibiotique donné sur un germe donné peut être très augmenté du fait de son adjonction à un autre antibiotique, ou diminué si les deux antibiotiques associés sont antagonistes.

En effet, devant l'échec de l'auréomycine pour l'un de ses malades (observation XVI), le laboratoire répondait à Siguier que l'association de streptomycine (vis-à-vis de laquelle l'entérocoque du malade ne bénéficiait, *in vitro*, que d'une sensibilité limite) et surtout la pénicilline (vis-à-vis de laquelle la résistance de l'entérocoque isolé, *in vitro*, était « absolue ») laissait place à de grands

espoirs, étant donné l'action nettement bactéricide de leur combinaison.

Colemann, Jawetz et Gunnison ont montré que l'addition de la streptomycine à la pénicilline avait un effet de « sommation et d'activation » plus marqué au point de vue bactériostatique que bactéricide; l'auréomycine inhibe, par contre, l'action bactéricide de la pénicilline.

D'après Speeck, l'association pénicilline-steptomycine aurait une action synergique sur l'entérocoque; la chloromycétine, la terramycine et l'auréomycine réduiraient l'action bactéricide de la pénicilline sur ce germe.

Les 14 guérisons sur 20 cas d'endocardites à entérocoque signalés par Morin et Graveleau, obtenues par la combinaison pénicilline-steptomycine, semblent corroborer cette synergie d'action. Dans ces 14 cas, la résistance du germe à la pénicilline et à la streptomycine, utilisées séparément, « excédait largement les marges thérapeutiques de ces produits et les bactériostatiques auxquels ces germes étaient cependant sensibles (auréomycine, terramycine et chloromycétine) avaient été essayés sans succès.

« L'adjonction d'un autre antibiotique que la streptomycine à la pénicilline, ou bien ne modifiait en rien le pouvoir bactéricide, ou donnait un effet antagoniste », écrit Morin, assertion qui semble corroborée par l'observation X, dans laquelle l'adjonction d'auréomycine à la pénicilline faisait monter la température de 37°5 à 38°9, alors que l'addition de streptomycine la ramenait à la normale et négativait l'hémoculture.

En définitive, de l'analyse des observations, il semble se dégager une notion essentielle sur la combinaison heureuse d'antibiotiques dans cette affection à entérocoque : il s'agit de l'association pénicilline-streptomycine qui semble avoir été la plus favorable et avoir donné les guérisons les plus effectives avec un recul de temps d'un à deux ans.

Toutefois, il va de soi qu'il ne faut pas avoir d'idées

préconçues formelles et l'on doit se laisser guider par l'étude de la sensibilité aux antibiotiques, au point de vue de leur pouvoir bactéricide, des germes décelés par l'hémoculture (test exigible par le clinicien en vue de traiter une endocardite à entérocoque).

RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

Les résultats thérapeutiques dans 30 observations d'endocardites à entérocoque semblent pouvoir être groupés ainsi :

Des échecs complets, sans même extinction temporaire du processus infectieux, n'ont pas été rencontrés.

A. — Echecs avec guérison transitoire du processus infectieux suivie de rechute rapide

La guérison du processus infectieux était nette dans 8 cas sur 30, soit 26 % environ, avec chute de la température, négativation de l'hémoculture et diminution de la vitesse de sédimentation, tant que l'antibiothérapie était en cours; dès l'arrêt du traitement, la rechute se produisait.

« L'antibiotique fut incapable de faire mieux que de maquiller littéralement la courbe de température et les données de l'hémoculture, chaque arrêt de traitement étant suivi de rechutes à évolution fatale. » (Siguier.)

B. — Guérison du processus infectieux suivie de mort par accidents cardiaques

Les accidents cardiaques ou cardio-vasculaires sont fréquents, puisque dans 10 cas sur 30, soit 34 %, les malades sont morts stérilisés de leur infection : mort par oblitération de la fourche aortique (observation VII), défaillance cardiaque (observations IX et X). Dans tous ces cas, quelques éléments de critère de guérison de l'infection — parfois même tous — existaient, et la mort survenait à cause d'un incident cardiaque; l'infection était néanmoins éteinte.

C. — Guérisons définitives

Sur 30 cas d'endocardite à entérocoque, 12 ont guéri avec un recul de temps d'un à deux ans, soit 40 %.

Toutefois, l'infection guérie, il restera le cœur anatomiquement lésé qui, tôt ou tard, manifestera sa décompensation; déjà, la malade de l'observation IV, après deux années de stabilisation, est actuellement en reprise d'insuffisance cardiaque apyrétique, sans bien entendu aucun réveil infectieux. Les malades des observations XII et XXI, ayant guéri de l'infection, étaient restés en même temps en insuffisance cardiaque difficilement réductible. Il faut ajouter à cela que « le processus de cicatrisation valvulaire est mutilant et destructif quand il s'agit d'entérocoque » (Donzelot) et, de ce fait, la cause majeure qui semble présider à la difficulté du traitement de cette forme d'endocardite restera avant tout l'insuffisance cardiaque parfois concomitante (observation I), le plus souvent rapidement (observations XII et XXI) ou tardivement secondaire.

Ce qui, de ce fait, réduit beaucoup en valeur ce pourcentage de guérison, et il serait plus logique de parler de 40 % de cas de stérilisation infectieuse avec cœur encore compensé.

Le pronostic, en somme, est plus sévère que dans les autres endocardites bactériennes.

« Les formes à entérocoque ont une mortalité au moins deux fois plus élevée que les formes où l'agent causal est un autre germe du groupe streptocoque. » (Le Bozec.)

Ce sont bien « les formes cardioplégiques secondaires, apyrétiques, qui assombrissent le pronostic final des endocardites à entérocoques, guéries de leur scène infectieuse initiale » (Donzelot).

CONDUITE DU TRAITEMENT [1]

I. — ÉLÉMENTS DE DIAGNOSTIC POSITIF

Comme dans toute affection grave, le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et du traitement. Dans l'endocardite à entérocoque, le but sera, nous semble-t-il, de devancer la mutilation et la destruction valvulaire que va entraîner le processus de cicatrisation.

Dès le diagnostic d'endocardite bactérienne soupçonné, il va de soi que le malade a tout intérêt à être dirigé sur un centre hospitalier bien outillé, afin de faciliter, multiplier et, surtout, varier les recherches biologiques.

« Il est encore fréquent que, dans un cas d'endocardite subaiguë, on ne fasse pas d'hémoculture; on commence le traitement avec un antibiotique, le plus souvent pénicilline, et s'il n'y a pas une bonne réponse, on change d'antibiotique », écrit Jimnez Diaz.

Ceci, tout de même, nous semble bien rare, et ne se voit guère dans les centres hospitaliers.

Ce qui est plus fréquent, ce sont les cas d'endocardites à « hémoculture négative », ou du moins les cas où l'on commence le traitement avant d'avoir obtenu une hémoculture positive, souvent tardive et difficile à obtenir; et là, « comment organiser la thérapeutique d'une endocardite dont l'agent causal n'a pu être décelé ? On est souvent

(1) Les techniques de Laboratoire ont été puisées dans *Pratique du Laboratoire du Service de Santé des Armées*, de Ch. Jaulius, A. Jude et J. Querangal des Essarts.

réduit à un empirisme, guidé sur la seule expérience clinique » (Professeur Broustet).

Ainsi, quels seraient les meilleurs moyens pour déceler l'entérocoque chez un endocarditique, sachant que l'hémoculture est difficile lorsqu'il s'agit de ce germe ?

A. — Conditions d'hémoculture

Pour prélever le sang « il faut, de préférence, s'il en existe, pratiquer les hémocultures au moment des clochers thermiques ou un peu avant leur acmé » (Professeur Broustet).

D'autre part, Jaulius, Jude Querangal des Essarts conseillent, lorsqu'on soupçonne un entérocoque, l'hémoculture gingivale de R. Vincent.

Ce procédé consiste à cultiver le sang prélevé par ponction des lacs sanguins irriguant la gencive; « les recherches entreprises montrent que les germes isolés proviennent de foyers à distance ».

La technique consiste à enfoncer la pointe d'une pipette Pasteur effilée, stérile, dans la muqueuse, en évitant de pénétrer jusqu'à la table osseuse; à aspirer légèrement le sang qui monte dans l'effilure; on peut en recueillir 0,5 cm^3 à 1 cm^3 dans les cas favorables, puis on ensemence.

En outre, le Professeur Broustet conseille de mettre en jeu « des procédés complémentaires » de l'hémoculture, tels que la médulloculture, la culture d'un embol vasculaire ou sous-cutané.

Giraud insiste sur la culture de nodules d'Osler lorsqu'ils existent (on a bien isolé un entérocoque en ensemençant un nodule purpurique : observation I).

Enfin, nous nous demandons ce que donnerait l'hémoculture après spléno-contraction à l'adrénaline (splénoculture) dans l'endocardite à entérocoque ?

D'après Olmer, Abignoli et Casanova, la spléno-culture a pu être pratiquée avec succès dans des cas de maladie d'Osler, où la rate avait un volume considérable.

B. — L'ensemencement

Le sang, dès son prélèvement, doit être ensemencé; le mieux, au lit du malade.

Par ailleurs, certains facteurs peuvent entraver le développement du germe contenu dans le sang :

1° La présence, dans le sérum du malade, de propriétés bactéricides d'autant plus importantes que le prélèvement a été fait plus loin du début de la maladie;

2° La présence dans le sang d'antibiotiques;

3° La non-adaptation du milieu de culture au germe.

Pour éviter tous ces facteurs, il est classique :

— D'utiliser le citrate de soude qui inhibe les propriétés bactéricides du malade;

— D'ajouter au milieu de culture 0,1 cm³ d'une solution d'acide para-amino-benzoïque à 1 p. 1.000 par cm³ de sang, lorsque le malade est traité par les sulfamides, et I goutte de pénicillinase par cm³ de sang lorsqu'il est traité par la pénicilline;

— De choisir enfin le milieu de culture : tous les auteurs conseillent d'employer le milieu hostile au bleu de méthylène à 0,1 p. 100, sur lequel —en dehors de l'entérocoque — les autres germes ne poussent pas.

D'autre part, l'entérocoque étant anaérobie facultatif, il semble qu'il y ait intérêt à utiliser l'hémoculture aéro-anaérobie selon le procédé de Legroux et Mme Jeramec qui consiste, après ensemencement, à répartir dans plusieurs tubes d'Yvan Hall, stériles, ce qui diminue les chances de souillure par des germes en provenance du milieu extérieur (peau du malade, poussières) qui ne se développent que dans un seul tube, et ce qui permet, selon les cas, de déceler des germes aérobies et anaérobies.

Toutes ces conditions n'empêchent pas qu'il « reste le lot jusqu'à présent intact des *endocardites à hémoculture négative* sur lesquelles ont insisté Trias de Bes, Donzelot

et son école, Camelin, etc. » écrit le Professeur Broustet.

Donc, malgré toutes les précautions de laboratoire, le médecin, « quoiqu'il fasse dans l'état actuel de nos connaissances, ne saurait échapper à l'une ou l'autre alternative; tantôt, dans 60 à 70 % des cas, si ces investigations ont été très poussées, il décèlera le germe en cause; tantôt, bien que le diagnostic d'endocardite bactérienne reste certain, il l'ignorera ».

Rien ne peut donc prouver que, parmi ces endocardites à *hémoculture négative*, l'entérocoque n'occupe pas une place d'importance, dans une proportion peut-être élevée.

II. — BASES DU TRAITEMENT

Lorsque l'hémoculture — ou tout autre « procédé valable » — aura permis l'isolement du germe, elle devra « obligatoirement être complétée par l'étude de la résistance microbienne aux antibiotiques ».

A. — L'épreuve de sensibilité des germes aux antibiotiques

D'après P. Harvier, la méthode de dilution est « très précise, mais nécessite de longues manipulations »; la méthode de diffusion « est plus simple, plus rapide, en n'étant qu'approximative ».

Cette méthode permet au médecin d'établir « non point de façon mathématique, mais avec une certaine approximation » la posologie de l'antibiotique à utiliser; il faut, estime le Professeur Broustet, que « la dose employée permette une concentration sanguine constamment et largement supérieure à celle qui, *in vitro*, empêche le développement du germe ».

Toutefois, l'épreuve de la sensibilité aux antibiotiques, quand il s'agit d'endocardite à entérocoque, doit être, selon plusieurs auteurs, toujours complétée par la recherche du pouvoir bactéricide des antibiotiques.

B. — Pouvoir bactéricide des antibiotiques

Dans son cours de microbiologie de 1950-1951, à l'Institut Pasteur de Paris (134e leçon), M. Chabbert donne les indications suivantes relatives à l'action des antibiotiques sur les bactéries.

Si on ensemence, avec un germe donné, une gamme de tubes de culture renfermant des concentrations croissantes d'un ou plusieurs antibiotiques, et qu'au cours de la culture on observe, au photomètre et par numération des germes vivants, les phénomènes qui se produisent dans chaque tube, on remarquera qu'au-dessous d'une certaine concentration en antibiotique, il y a croissance normale de la culture; à mesure que la concentration augmente, on trouve :

1° Une zone de bactériostase, où l'antibiotique détermine des altérations plus ou moins profondes des phases de la croissance du microbe, mais à tous moments le nombre des germes vivants est supérieur à celui qui avait été introduit;

2° Un taux bactériostatique absolu, pour lequel il n'y a aucune modification du nombre des germes ensemencés;

3° Une zone d'action bactéricide partielle, dans laquelle des concentrations croissantes déterminent un abaissement plus ou moins marqué du nombre des germes;

4° Un taux bactéricide total, grâce auquel la stérilisation est complète.

En somme, il y a habituellement diminution progressive du nombre des germes ensemencés, à mesure que la concentration en antibiotiques augmente.

(A remarquer que, quelquefois, il existe une concentration optima au-dessus de laquelle il n'y a pas d'effet supérieur; il en est ainsi pour la pénicilline.)

La recherche du pouvoir bactéricide consistera alors à repiquer sur gélose les tubes ensemencés, dans lesquels,

sous l'effet de l'antibiotique ou de l'association d'antibiotiques, on aura observé au photomètre une bactériostase; si la culture ne repart pas, on aura déterminé le taux d'antibiotiques bactéricide : il correspondra à la concentration en antibiotiques du tube qui a été repiqué sur gélose et dont la culture n'était pas repartie. Cette recherche permettra en définitive de déterminer l'association d'antibiotiques de choix, autant dans sa composition que dans sa posologie.

C. — L'association d'antibiotiques de choix

Selon les observations d'endocardites à entérocoque qui précèdent, l'association d'antibiotiques de choix a semblé être le plus souvent pénicilline - streptomycine.

1° *La pénicilline.* — Donzelot utilise la pénicilline G cristallisée, il utilise aussi cet antibiotique « à doses suffisantes plutôt que prolongées ».

Ces doses étaient de 10 à 20.000.000 d'unités par jour dans les cas de guérison définitive. Tout dépend, encore une fois, du taux bactéricide établi par le laboratoire.

2° *La streptomycine.* — Seulement « de petites doses de streptomycine associées à la pénicilline augmentent de dix fois le pouvoir bactéricide de celle-ci » (Chabbert).

La dose habituelle est de 2 g par jour. Avec 4 g par jour, la malade de Morin et Graveleau a gardé des séquelles vestibulaires.

3° *Les voies d'introduction.* — Que penser de la perfusion intraveineuse de la pénicilline, en maintenant en place un tube de polythène dans une veine dénudée à la manière de Siguier ?

D'après Donzelot, l'utilité d'une imprégnation continue n'est pas démontrée. A ce propos, le Professeur Broustet écrit : « Les perfusions continues ne sont pas sans difficultés techniques, sans incidents veineux lorsqu'il s'agit de

traitement de longue haleine. En outre, dans la pratique, elles ne donnent guère de résultats supérieurs à ceux obtenus par les autres voies d'introduction.

L'essentiel semble en définitive d'avoir des concentrations suffisantes pour permettre à l'antibiotique d'atteindre l'entérocoque dans ses « gîtes valvulaires », et pour atteindre ce germe que nous qualifierons, à la manière du Professeur Traissac, de « maquisard »; il suffit, d'après Morin et Lafon, d'avoir dans le sang une concentration d'au moins 5 à 10 unités pour la pénicilline et de 5 à 10 γ pour la streptomycine.

D. — Thérapeutiques associées

A la pénicilline, Siguier a associé l'hyaluronidase, déjà signalée par Machas. La coronamide augmenterait par ailleurs la pénicillinémie. L. Lœwe insiste sur l'adjonction de l'héparine à la pénicilline pour diminuer les possibilités thrombogènes de celle-ci.

Donzelot a utilisé la cortisone en même temps que la terramycine (au total, 3,85 g) : l'action suspensive sur le syndrome infectieux aurait été plus spectaculaire qu'avec le seul antibiotique.

« La cortisone peut utilement intervenir dans le traitement d'infections sévères pour réduire les symptômes, sans diminuer en rien les possibilités d'action d'une antibiothérapie ultérieure. Il va de soi que la stérilisation reste du domaine réservé aux antibiotiques », écrit Morin.

Toutefois, l'emploi de la cortisone, qui joue un rôle anti-inflammatoire, semble inutile puisqu'elle ne peut rien contre la destruction et la mutilation directe des valvules sous l'influence de l'entérocoque. D'ailleurs, Ravina et Mouriquand vont jusqu'à penser que l'effet de la cortisone dans l'endocardite à entérocoque est plutôt défavorable.

Enfin, la médication tonicardiaque gardera dans cette affection toute son importance, ses indications et sa poso-

logie, la défaillance du cœur étant très fréquente dans l'endocardite à entérocoque, et — nous l'avons vu — particulièrement irréductible dans certains cas (observations I, IX et XI).

E. — Durée du traitement

Le problème le plus délicat est bien celui de l'arrêt du traitement. On a vu un malade de Siguier guérir en vingt-cinq jours, un autre de Morin guérir en cinq jours, et un troisième de L. Lœwe guérir en plusieurs mois (observation XX).

« Le succès ne supprime pas toutes les difficultés; se pose alors le problème de l'arrêt du traitement, écrit le Professeur Broustet, il n'est déjà pas très simple lorsque les signes ont parallèlement régressé, lorsque la température est redevenue normale, lorsque les hématuries et l'albuminurie ont disparu, lorsque la rate a régressé, lorsque l'anémie est réparée. Faut-il interrompre les médicaments dès que les symptômes anormaux se sont amendés ? Faut-il en poursuivre l'emploi quelques jours de plus par sécurité ? La seconde règle est très généralement adoptée et, pour notre compte, même si tout va bien, nous continuons pendant une dizaine de jours la thérapeutique heureuse.

« Le problème est plus délicat encore lorsque, malgré l'évidente amélioration du malade, persistent quelques signes cliniques ou humoraux de l'affection : une petite fébricule autour de 38°, ou des hématuries microscopiques, ou une sédimentation trop élevée, si l'on veut attendre la disparition complète de tous ces signes, on est conduit à poursuivre de façon prolongée une énorme thérapeutique. Arrive un moment difficile à déterminer de manière absolument rationnelle, à l'appréciation duquel concourent l'amélioration générale, la disparition ou la régression de certains signes, que décide en grande partie l'intuition clinique, où il faut arrêter le traitement. Nous sommes

d'avis, conformément à l'opinion de Mollaret, qu'il faut l'arrêter brusquement, sans un palier de doses dégressives. »

Puis à la manière du Professeur Broustet, la plupart des auteurs insistent sur le fait de garder le malade sous surveillance étroite, « clinique et biologique », examens médicaux répétés, hémocultures, vitesse de sédimentation plusieurs mois après la guérison.

Et de ce que nous avons vu par les observations, comme reprise thermique au cours du traitement (observation X), négativation de l'hémoculture avec continuation du processus infectieux (observations XXIII et XXVIII), nous reprendrons le mot du Professeur Broustet : « Il n'y a pas, répétons-le, de critère immédiat de guérison ».

Au point de vue prophylactique, les éléments de prophylaxie générale des cardiopathies restent de rigueur absolue avec cette affection à entérocoque. Chez tout cardiaque, il faudrait éviter toute infection, si minime soit-elle, et, si elle se produit, la traiter avec la dernière énergie. Penser aux foyers infectieux et les soigner (dent cariée, observation XXIX).

Un dernier problème peut se poser : un traitement antibiotique insuffisant dans la posologie ou dans la qualité, risque-t-il de modifier la résistance de l'entérocoque et de le rendre ultérieurement inaccessible à un traitement qui aurait pu être efficace si, d'emblée, l'identification en a été faite ?

« La question, sans être de premier plan, répond Morin, constitue cependant une raison supplémentaire de mettre en œuvre le plus rapidement possible le traitement adéquat. »

⁂

Des considérations cliniques, bactériologiques, thérapeutiques et, surtout, pronostiques sur l'endocardite à entérocoque se dégage l'importance de la collaboration du méde-

cin et du bactériologiste, collaboration capitale pour établir le diagnostic d'une endocardite microbienne, pour découvrir son germe causal et, surtout, pour mener à bien son traitement.

Nous ne saurions mieux exprimer cette vérité qu'en citant ce propos du Professeur Broustet :

« Il faut espérer, dit-il, que la proportion d'échecs sera réduite dans les années à venir, mais ce bénéfice ne sera probablement atteint que si les biologistes parviennent à mettre au point d'autres agents — antibiotiques ou anti-infectieux — qui viendront combler les insuffisances de ceux dont nous disposons à l'heure actuelle.

« Pour tirer de ceux-ci le meilleur parti possible, il n'est pas douteux, cependant, que le traitement de la maladie d'Osler reste très délicat, très minutieux, requiert une étroite collaboration du bactériologiste et du médecin, et que celui-ci doit combiner les règles strictes que lui fournit parfois le premier avec l'empirisme que lui confère son expérience clinique. »

Cependant, et en attendant un renouveau de l'antibiothérapie, « les biologistes ont mis entre nos mains des armes puissantes, mais nous n'en tirerons le maximum que par une application méthodique précise et nuancée qui est le fruit de l'étude clinique minutieuse des réactions de nos malades devant ces thérapeutiques nouvelles. Dans ce domaine, nous avons beaucoup à apprendre et nos malades beaucoup à gagner ».

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Dans l'étiologie des endocardites microbiennes, l'entérocoque peut constituer le germe infectant dans la proportion approximative de 4 % des cas à hémocultures positives.

L'entérocoque peut attaquer un cœur préalablement indemne de toute lésion; il peut aussi se fixer sur des valvules antérieurement lésées par un rhumatisme ou par une syphilis.

Le point de départ de l'entérocoque est rarement mis en évidence; toutefois, on peut incriminer l'appareil digestif et urogénital.

Le tableau clinique de l'endocardite à entérocoque ne présente rien de pathognomonique qui puisse, en dehors de l'hémoculture, faire soupçonner le germe, sauf peut-être la grande fréquence des lésions artérielles.

L'anatomie pathologique des endocardites à entérocoque est marquée par le fait que ce germe peut attaquer directement des valvules précédemment saines; le processus de cicatrisation valvulaire est très mutilant, ce qui entraîne d'énormes perturbations hémodynamiques et explique l'existence de formes cliniques d'endocardites avec insuffisance cardiaque.

En outre, dans cette affection, les lésions artérielles sont étendues et diffuses.

Au point de vue bactériologique, l'entérocoque présente un grand polymorphisme; il est difficile à différencier du streptocoque et du pneumocoque; ayant les propriétés géné-

rales du streptocoque, il pousse sur tous les milieux usuels. Ce diagnostic bactériologique est basé sur le fait qu'il pousse en milieu hostile (au bleu de méthylène) et qu'il noircit l'esculine.

Le traitement des endocardites à entérocoque a le même âge que les antibiotiques; avant eux, tout échouait; avec eux, le traitement se révèle difficile.

L'entérocoque, dans cette affection, est souvent résistant à la pénicilline ou à la streptomycine administrées isolément. L'auréomycine et la terramycine ont une action suspensive sur l'entérocoque, dont la durée est parfois passagère.

La chloromycétine semble agir dans les endocardites à entérocoque; toutefois, par une action bactériolytique sur le germe, elle peut être responsable d'accidents de collapsus.

L'association pénicilline - streptomycine semble celle qui a donné les guérisons les plus effectives. Les guérisons définitives d'endocardites à entérocoque sont peu nombreuses.

La base actuelle du traitement des endocardites à entérocoque est la recherche de l'effet bactéricide des antibiotiques vis-à-vis du microbe.

L'association d'antibiotiques de choix à effet synergique et bactéricide étant la pénicilline à hautes doses (à concentration dans le sang « contamment et largement supérieure à celle qui, *in vitro,* empêche le développement du germe ») et la streptomycine aux doses habituelles de 2 g par jour.

Le pronostic de cette maladie est mauvais, il l'est d'autant plus que, même si le traitement est institué sur les bases les plus solides et les critères les plus rationnels, l'entérocoque ayant la propriété de détruire et de mutiler les valvules, de s'encapsuler et de créer des gîtes, le pronostic dépendra en définitive de la précocité d'institution des antibiotiques choisis, sur la base de l'effet bactéricide. Ceci

pour devancer l'insuffisance cardiaque qui, de par son spectre inquiétant, rend le pronostic de l'endocardite à entérocoque, en fin de compte, d'incidence éminemment cardiologique, alors qu'au départ elle semblait spécifiquement bactériologique.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
P. BROUSTET.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 21 Juin 1954
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Ben Hamou, Les antibiotiques. *Gazette Médicale*, 1951, p. 653.

Bertrand, L'insuffisance cardiaque dans la maladie d'Osler. Thèse, Bordeaux, 1952.

Broustet, P., Comportement du cœur des endocarditiques traités par les antibiotiques. *Presse Médicale*, 1951, **59**, n° 69, 1434.

— Les aspects de la maladie d'Osler depuis l'ère des antibiotiques. *France Médicale*, février 1953.

— La thérapeutique des endocardites malignes par les antibiotiques. *Revue du Praticien*, 1er avril 1952.

Cates, J. E., Christie, V. R. & Carrod, P., Penicillin resistant subacute endocarditis treated by combinaison of penicillin and streptomycin. *British Med. Journ.*, 1er mars 1931, **51**, 653.

Chabbert, Cours de microbiologie de l'Institut Pasteur, 134e leçon, 1950-1951, p. 705.

Cole, A. C. E., Endocardite infectieuse due à *Bac. fecalis*. *Brit. Med. Journ.*, 18 octobre 1952, 4689, 867.

De Lavergne, V., Arnould, G. & Cuny, G., Endocardite subaiguë à entérocoque. Preuve biologique de son origine dentaire. Maintien de la guérison depuis un an. *Revue Médicale de Nancy*, 15 janvier 1954, p. 21.

Donzelot, Traitement des endocardites infectieuses par la pénicilline, d'après l'observation de cent cas. Soc. franç. de Cardiol., séance du 21 décembre 1947.

— Données nouvelles sur le traitement par les antibiotiques des endocardites. *Semaine des Hôpitaux*, 1952, pp. 1374-1376.

— Un cas d'endocardite à entérocoque traité par l'auréomycine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1951, p. 1185.

Durant, L'entérocoque. *Arch. de l'Institut Pasteur de Tunis*, 1929, **3**, 921.

Froment, R., Quarante-deux cas d'endocardites infectieuses traitées par les antibiotiques. Remarques bactériologiques, anatomocliniques et thérapeutiques. *Journ. de Méd. de Lyon*, 20 novembre 1950, **31**, n° 741, p. 963.

— Grave accident thérapeutique et collapsus mortel au cours d'une endocardite à entérocoque traitée à la chloromycétine. *Lyon Médical*, 16 avril 1950, **82**, n° 16, p. 249.

Frieberg, Treatment of subacute bacterial. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1952, **148,** 98-103.

Gardborg, O. & Borgen, L. O., Enterokokter ved Subakutt bakteriell endocarditt. *Nordisk Medicin*, 1951, **17,** n° 3, p. 86.

Gastinel, Diagnostic bactériologique des entérococcies. Manuel de bactériologie.

Giraud & Latour, Endocardite subaiguë à entérocoque. Action élective de l'auréomycine. *Montpellier Médical*, 1951, pp. 608-610.

Guilleman, Traitement des endocardites. Manuel de thérapeutique clinique, 1952.

Hager, R., Heitzman & Young, M., Penicillin coronamide (sulfonamide) : Therapy of enterococcus endocarditis. *Ann. Int. Méd.*, février 1951, **34,** 510-516.

Harvier, P., Où en est la thérapeutique par les antibiotiques ? *Revue du Praticien*, 1er avril 1952.

Hunter, Mechanism of cure of bacterial endocarditis. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 14 octobre 1950, p. 524.

Jaulius, Ch., Jude, A. & Quérangal des Essarts, J., L'hémoculture gingivale. *Pratique du Laboratoire du Service de Santé des Armées.*

Kane, L. W, Traitement de l'endocardite infectieuse subaiguë par l'auréomycine et la chloromycétine. *New England Journ. Med.*, 26 avril 1951, **244,** n° 17, p. 623.

Le Bozec, Pronostic de l'endocardite infectieuse subaiguë traitée par les antibiotiques, d'après deux cent deux cas. Thèse, Paris, 1952, p. 204.

Lenègre, Endocardites malignes lentes. *Revue du Praticien*, 21 février 1952, **2,** n° 6, p. 327.

Lœwe, L. & Caudel, S., Therapy of subacute enterococcus endocarditis. *Ann. Int. Med.*, mars 1951, **34,** n° 3, pp. 717-736.

Machias, Maladie d'Osler pénicillino-résistante et guérie par adjonction d'hyaluronidase. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1951, p. 1097.

Massias, Ch., L'endocardite subaiguë à entérocoque. *Gazette des Sciences Méd.*, 1927, p. 579.

Moreau, R. et Al., Hématome cérébral au cours d'une endocardite maligne subaiguë à entérocoque. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1951, n° 3-4, p. 121.

Morin & Graveleau, Endocardites à entérocoque et difficulté de leur traitement. *Bulletin Médical*, 15 février 1953, n° 4, p. 82.

Morin & Lafon, Endocardites à entérocoque. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1953, p. 92.

Olmer, J., Abignoli, E. & Casanova, P., Les splénomégalies fébriles. *Semaine des Hôpitaux*, 2 juin 1954, n° 36.

Pasteur Valléry-Radot, Pathologie médicale, t. I. Les endocardites.

Ravina, Deux cas d'endocardites malignes lentes traitées à la terramycine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* 1951, p. 464.

Reilly, Fièvre typhoïde et chloromycétine. *Annales de Médecine,* 1950, **51,** 657.

Riser, Endocardite maligne lente à entérocoque traitée par le bactériophage. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* 1949, p. 82.

Sédaillan & Monnet, Au sujet de vingt-cinq observations d'endocardites infectieuses traitées par les antibiotiques. Soc. franç. de Cardiologie, séance du 21 décembre 1947.

Siguier, Maladie d'Osler à entérocoque; leur comportement variable à l'égard des antibiotiques. Importance de la recherche du pouvoir bactéricide. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* 1953, **69,** n° 1-2, 52.

Sabrazès, Anatomie pathologique des endocardites aiguës. *Gazette des Sciences Médicales,* 1928, p. 437.

Tapie & Laporte, Une observation d'endocardite maligne lente à entérocoque. *Toulouse Médical,* 1951, p. 333.

Bordeaux. — Impr. E. Drouillard, 3, place de la Victoire.